

Würzburg, 1959

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. Dr. W. Neumann

ENTWICKLUNG VON SCHUTZMECHANISMEN GEGEN
TÖDLICHE REIZGASLUNGENÖDEME
DURCH PRÄEXPOSITION IN SUBLETALEN KONZENTRATIONEN

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Winfried G. Laux
aus Rheinbrohl/Rhein

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

Würzburg 1959



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. Dr. W. Neumann

ENTWICKLUNG VON SCHUTZMECHANISMEN GEGEN
TÖDLICHE REIZGASLUNGENÖDEME
DURCH PRÄEXPOSITION IN SUBLETALEN KONZENTRATIONEN

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Winfried G. Laux

aus Rheinbrohl/Rhein

Würzburg 1959

Referent: Privatdozent Dr. D. Henschler

Korreferent: Professor Dr. Dr. W. Neumann

Tag der Promotion:

29.7.59

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Problemstellung	6
C. Die Wirkung einmaliger Präexposition in subletalen Konzentrationen auf die tödliche Vergiftung durch Ozon, nitrose Gase und Phosgen	8
a) Versuchsplan	8
b) Methodik	9
1. Versuchstiere	9
2. Versuchsanordnung	9
3. Apparaturen zur Bereitung von Reizgas-Luftgemischen und zur Exposition der Tiere	10
α) Gasbereitung	10
β) Strömungsapparatur	11
4. Gasanalysen	13
α) Ozon	13
β) Nitrose Gase	14
γ) Phosgen	14
c) Ergebnisse	15
I) Ozon-Ozon	15
II) Ozon-Nitrose Gase	15
III) Ozon-Phosgen	16
IV) Nitrose Gase - Nitrose Gase	17
V) Nitrose Gase - Ozon	17
VI) Nitrose Gase - Phosgen	18
VII) Phosgen - Phosgen	19
VIII) Phosgen - Ozon	19
IX) Phosgen - Nitrose Gase	20
D. Diskussion	22
E. Zusammenfassung	26
F. Versuchsprotokolle	28
G. Literatur	I - III

EINLEITUNG

Es ist altes Erfahrungsgut der Gewerbemedizin, daß Arbeiter schädliche Gase beim ersten Kontakt weniger gut vertragen, als nach längerer Beschäftigung unter entsprechenden Bedingungen. Bislang wurde diese Toleranzsteigerung mit Gewöhnung im allgemein pharmakologischen Sinne erklärt, ohne daß damit etwas über den eigentlichen Wirkungsmechanismus ausgesagt ist.

In jüngster Zeit berichteten mehrere Autoren über eine beträchtliche, im Tierexperiment erzielbare Toleranzsteigerung gegenüber tödlichen Ozonkonzentrationen, wenn vorher eine subletale Dosis des gleichen Gases eingeatmet worden war (STOKINGER u. Mitarb.; STOKINGER; MATZEN; SVIRBELY u. SALTZMAN). Den Untersuchern war offenbar nicht bekannt, daß eine gleiche oder ähnliche Schutzwirkung auch durch Phosgen erzeugt werden kann, wie BOX u. CULLUMBI-NE bereits 1946 mitteilten.

Es liegt auf der Hand, daß solche Schutzeffekte große praktische Bedeutung bei Vergiftungen des Menschen mit schädlichen Gasen erlangen können, ihre näher Erforschung daneben aber auch geeignet scheint, einen wesentlichen Einblick in den bislang ungeklärten Mechanismus der Reizgaswirkung überhaupt zu gewinnen.

Im Vordergrund der Vergiftung durch die meisten Reizgase steht das Lungenödem. Die pathogenetischen Vorgänge, die zum Auftreten des sog. toxischen Lungenödems (Reizgasödem) führen, schienen lange Zeit mit der "Hydrolysetheorie" hinreichend erklärt: Man nahm an, daß das mit den feuchten Schleimhäuten des Atemtraktes in Berührung kommende Gas zur entsprechenden Säure hydrolysiert wird, z. B. NO_2 zu HNO_3 oder COCl_2 zu HCl . Die Säure soll direkt das Kapillarendothel schädigen und über eine Entzündung zum Lungenödem führen. Die unterschiedliche Zeitspanne zwischen Exposition und Auftreten des Ödems ließe

sich auf den verschiedenen Grad, bzw. die unterschiedliche Geschwindigkeit der Hydrolyse zurückführen. So kennt man bei Nitrose-Gasvergiftung eine der langsamen Hydrolyse entsprechende Latenzzeit, während nach Ozon und Phosgen das Ödem sich relativ rascher ausbildet. Hier ist hervorzuheben, daß der Zeitpunkt des Ödemeintritts natürlich auch von der die terminalen Atemflächen erreichenden Reizgaskonzentration abhängen kann, die für einzelne Reizgastypen wiederum sehr unterschiedlich sein kann.

Eine Reihe neuerer Befunde sind jedoch mit der älteren Hydrolysetheorie nicht in Einklang zu bringen. So erzeugen verschiedene saure Reizgase Ödemyten, die hinsichtlich Art und Ausmaß stark differieren; einmal herrscht ein interstitielles, bei einem anderen Gas ein alveoläres Ödem vor. Weiterhin entfalten saure Gase und die entsprechenden Säuren ganz verschiedene Vergiftungsbilder. Nitrose Gase wirken prinzipiell anders als Salpetersäuredämpfe. Nach Versuchen von NEUMANN, BEYER u. GRAFF lösen Salpetersäurenebel im Tierexperiment kein typisches Lungenödem aus, die Schwere der Vergiftung wird ganz vorwiegend vom Gehalt an freigesetzten nitrosen Gasen bestimmt.

Ebenso ist die Phosgenwirkung keineswegs identisch mit der Salzsäurewirkung. POTTS, SIMON u. GERARD untersuchten den Stoffwechsel von Schnitten und Homogenisaten isolierter und phosgenvergifteter Hundelungen im Vergleich zu normalen Organen durch Messung der Atmung in der Warburg-Apparatur und mit der Thunberg-Methylenblaumethode. Gewisse Substanzen sollen danach über eine Hemmung der hydrolytischen Zersetzung von Diphosgen bzw. Phosgen die Atmung reduzieren, indem sie selbst acyliert werden; stark wirksam waren primäre Amine (Anilin, Glycokoll bei p_H 10,5 und Glycokollaethylester), Sulfhydrylverbindungen (Cystein) und mehrere Hydrazinderivate, geringere Reaktionsfähigkeit besaßen sekundäre Amine (Diaethylamin, Diaethanolamin) und einige Hydroxylverbindungen wie Hexylalkohol, Serin und Threonin. Da freie Amino-, Hydroxyl- und Sulfhydrylreste als reaktive Gruppen in allen Zellproteinen vorkommen, nehmen die Verfasser an, daß die Acylierung wichtiger Proteine, z. B. von Fermenten, für die toxische Wirkung von Phosgen ausschlaggebend sei. Die Annahme findet eine Stütze durch die erwiesene Schutzwirkung dieser Substanzen am Säugetier, fernerhin besteht Parallelität zwischen der Reaktionsbereitschaft der genannten Stoffe im Warburg-Versuch und ihrer Schutzwirkung gegenüber der Hemmwirkung von Diphosgen

auf Bäckerhefe.

Die Verfasser wiesen am Beispiel des Ketens ($\text{CH}_2 = \text{C} = \text{O}$) nach, daß die alte Vorstellung von der Phosgenwirkung als Folge einer intrazellulären HCl-Abspaltung überholt ist, zumindest aber ergänzt werden muß: Einerseits besitzt Ketten ein beträchtliches Acylierungsvermögen und ergibt bei der Hydrolyse nur die schwache Essigsäure, während es andererseits 20-mal toxischer als Phosgen ist.

Schon vor 60 Jahren wurde der alten Auffassung eine neue Theorie an die Seite gestellt, die eine angioneurotische Genese des Lungenödems in den Vordergrund rückt (HUCHARD). Gestützt wird diese Ansicht durch spätere Arbeiten von MAGNUS u. LAQUEUR, die bei doppelseitiger Vagotomie entweder das Auftreten eines Lungenödems durch Phosgen vollkommen unterdrücken oder weitgehend reduzieren konnten. Als Ursache galt ihnen der Ausfall der sensiblen Anteile des Lungenvagus. Für diese Theorie spricht weiter eine u. a. von SPIESS und BRUCE formulierte Auffassung vom Wesen der Entzündung ganz allgemein, die auch experimentell untermauert werden konnte. Eine Entzündung tritt nicht auf, wenn es gelingt, vom Entzündungsherd über sensible Nerven verlaufende zentripetale Reflexe durch Anaesthesierung auszuschalten. Somit würde das Auftreten einer Entzündung und möglicherweise auch eines Lungenödems von der Funktion eines Reflexbogens abhängen und wäre nicht nur die unmittelbare Folge einer Veränderung der Gefäßwand durch ein schädliches Agens. Für diese, an sich einleuchtende Theorie sind jedoch später keine Beweise erbracht worden, die Befunde von MAGNUS u. LAQUEUR konnten in gleichangelegten Versuchen von ROTHLIN nicht bestätigt werden.

LUISADA suchte eine neuro-vegetative Genese von Reizgas-Lungenödemen auf andere Weise zu erklären: Unter der Wirkung von Schlafmitteln wird die Toleranz gegenüber der Reizgaswirkung erhöht. Er vermutete, daß Reflexe im vasomotorischen Anteil des Vagus über die vegetativen Zentren selbst, die normalerweise den Funktionszustand und damit die Durchlässigkeit der Lungengefäße regulieren, durch Wegfall der Großhirnrindentätigkeit übererregt werden, woraus eine erhöhte Kapillarresistenz in der Lungenstrombahn resultieren könnte.

Durch intravenöses Einspritzen von 0,05 - 0,5 mg/kg Adrenalin gelingt es, bei Ratten ein akutes Lungenödem zu erzeugen. ROTHLIN (1941) konnte in solchen Versuchen durch vorherige Gaben von Ergotamin die Adrenalindosis auf das Doppelte steigern, ohne daß wesentliche Ödeme auftraten. Auch beim Phosgenlungenödem entfalteten prophylaktische Ergotamingaben eine geringe Schutzwirkung, die ROTHLIN auf Blockade des Sympathikus bezog. Dem steht entgegen, daß ROTHLIN selbst mit Dihydroergotamin bei gleicher Versuchsanordnung praktisch keine Schutzwirkung erzeugen konnte, obwohl die sympathikolytische Komponente bei den hydrierten Secalewirkstoffen nach dem gleichen Autor (1944) die der Muttersubstanz erheblich übertreffen soll. Auch die Schutzwirkung von Ergotamin war indessen in ROTHLINS Versuchen gering.

MAYERHAUSEN fand bei späterer Überprüfung der Wirkung von Ergotamin bei Nitrosevergiftung keinen deutlichen Einfluß auf Ödembildung, Überlebenszeit und Sterblichkeit von Ratten bei Dosierungen, die denen von ROTHLIN bei Phosgen vergleichbar waren.

Da auch Atropin und Hexamethonium beim experimentellen Ozonödem (MITTLER) sowie Chlorpromazin beim Ödem nach Chlor und Nitrose ohne deutliche Wirkung sind (JACOB), scheint das vegetative Nervensystem an der Ödementstehung nicht in dem Maße beteiligt zu sein, wie dies von früheren Autoren angenommen wurde.

Das Verständnis der Pathogenese von Reizgasödemem wird weiterhin erschwert durch den Umstand, daß diese Ödemform vor allem im klinischen Schrifttum vielfach dem Lungenödem bei Herz- und Kreislaufinsuffizienz gleichgestellt wird. Tatsächlich liegen aber nicht nur ganz unterschiedliche Ursachen vor, sondern auch differente Funktionszustände in der Lunge, die auch ganz verschiedene therapeutische Maßnahmen erfordern.

LUISADA faßt die Möglichkeiten zur Entstehung von Lungenödemem ganz allgemein vereinfachend in drei Faktoren zusammen: Erhöhter Druck in den Kapillaren, erhöhte Permeabilität der Lungenkapillaren, sowie herabgesetzter osmotischer Druck.

Beim sog. cardialen Lungenödem, der in der Klinik häufigst beobachteten Ödemform, ist ganz überwiegend Druckanstieg im kleinen Kreislauf durch relatives Herzversagen die Ursache des Austretens von Flüssigkeit in die Alveolen. Neuere experimentelle Arbeiten zeigten, daß beim experimentellen Adrenalinödem die Verhältnisse ähnlich liegen: Auftreten und Schwere des Ödems gehen der Druckhöhe im Lungenkreislauf parallel (DRENKHAHN; GUYTON; LINDSAY u. HOWELL).

Man hat vielfach aus Versuchen mit dem Adrenalin-Lungenödem Rückschlüsse auf Reizgas-Ödeme gezogen. Wie wenig dies statthaft ist, zeigen eine Reihe von Beobachtungen an mit Reizgasen vergifteten Lungen. Nach Phosgeneinwirkung findet man in der Regel eine pulmonale, vasculäre Blutfüllung, die man zunächst durch erhöhten hydrostatischen Druck im Lungenkreislauf erklären möchte. Tatsächlich berichten aber PATT u. Mitarb. bei Phosgenvergiftungen über deutlichen Abfall des Druckes im rechten Ventrikel, verbunden mit einer verlängerten Lungenzirkulationszeit; desgleichen fanden GIBBON u. Mitarb. unter mehrfach tödlicher Dosis von Phosgen beim Hund im linken Vorhof einen Abfall des Druckes, der erst später normale Werte erreichte. Damit ist die Annahme einer hydrostatischen Ursache des Phosgen-Lungenödems entkräftet. Die kapilläre Blutfüllung kann entweder durch ein Nachlassen der Elastizität der Kapillarwände oder durch Konstriktion der pulmonalen Venolen erklärt werden (VISSCHER u. Mitarb.)

Jedenfalls ist die Permeabilität der Lungenkapillaren bei toxischem Lungenödem nach Reizgaseinwirkung erhöht, die Ursachen dieser erhöhten Durchlässigkeit sind aber im einzelnen noch ungewiß. Insbesondere bleibt ungeklärt, inwieweit ein herabgesetzter osmotischer Druck im Spiele ist. Allgemein wird angenommen, daß Ozon die Lungenschranke nicht durchbricht, da keine pathologischen Veränderungen des Blutes oder der Organe gefunden worden sind (FLURY u. ZERNIK; MITTLER u. Mitarb.). Hingegen sind nach Phosgeneinatmung Blutveränderungen nachweisbar: erhöhter Haematokritwert, Abfallen des Lymphproteinspiegels (UNDERHILL), fernerhin ist der Gehalt der Ödemflüssigkeit an Eiweiß höher als im Blutplasma (VISSCHER u. Mitarb.). Nitrose Gase oder ihre Umsetzungsprodukte (Nitrit) durchbrechen sicher die Lungenschranke, wie Veränderungen am Gefäßtonus und am roten Blutfarbstoff ausweisen.

Diese Unterschiede zeigen, daß auch Lungenödeme nach Einwirkung verschiedener Reizgase nicht einheitlich beurteilt werden dürfen.

B.

PROBLEMSTELLUNG

Die bisher für Ozon und Phosgen in der Literatur beschriebenen Schutzwirkungen geringer, nicht tödlicher Dosen gegenüber tödlicher Vergiftung werfen einmal die Frage auf, ob gleiche oder ähnliche Effekte auch mit anderen Reizgasen erzeugt werden können. Andererseits scheint es von Interesse, ob ein Schutz auf ein- und dasselbe Gas beschränkt bleibt, oder für eine bestimmte Gasart auch durch verschiedene andere Gase erreicht werden kann, d.h. ob die Schutzwirkung spezifisch ist oder nicht. Wäre der Schutzeffekt eine Folge von Reizgaseinwirkung ganz allgemein, so möchte man zunächst die unspezifische Gewebsveränderung - evtl. im Sinne der Allobiose - verantwortlich machen. Erwiese sich die Schutzwirkung als streng spezifisch für ein bestimmtes Reizgas, also für eine definierte chemische Substanz oder Gruppierung, wäre der Ablauf einer Antigen-Antikörperreaktion in Betracht zu ziehen. Das Studium beider Möglichkeiten stellte in Aussicht, einen wesentlichen Einblick in den Mechanismus der Entstehung von Reizgas-Ödemen zu eröffnen.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit sollte daher sein, den Einfluß der Einwirkung schwacher, nicht tödlicher Dosen auf die tödliche Vergiftung durch verschiedene ödemauslösende Gase untereinander zu prüfen. Wir wählten dazu drei der gewerbetoxikologisch wichtigsten Reizgase aus: Ozon, Nitrose Gase und Phosgen.

Ozon entsteht aus Sauerstoff bei Freiwerden hoher elektrischer Energie. Der sog. "elektrische Geruch" läßt das Gas schon in geringen Konzentrationen z. B. an Elektrisiermaschinen, beim Elektroschweißen, in der Nähe von Hochfrequenzapparaten und Ultraviolettampen erkennen. Der Ultraviolettanteil des Sonnenlichtes läßt Ozon auch in der oberen Stratosphäre in Konzentrationen bis zu 0,2 - 0,25 ppm entstehen (REGENER, PAETZOLD u. PFOTZER).

In den letzten Jahren wurde im sog. Smog über Los Angeles Ozon in Anteilen bis zu 0,3 ppm gefunden. Seine Entstehung wird ebenfalls mit photochemischen Reaktionen erklärt (HAAGEN-SMIT). Der MAC-Wert (MAXIMUM ALLOWABLE CONCENTRATION in USA) war bis 1953 auf 1 ppm festgesetzt, wurde dann aber 1954 auf 0,1 ppm gesenkt. Die hohe Giftigkeit des Ozons - es ist eines der toxischsten Reizgase überhaupt - wurde erst in den letzten zwei Jahrzehnten voll erkannt. Seine Anwendung zur Luftverbesserung sowie als Therapeutikum in der Zahnheilkunde und Chirurgie ist heute daher auch praktisch verlassen. Doch ereigneten sich erst in allerjüngster Zeit Vergiftungsfälle bei der Anwendung eines neuen Schweißverfahrens, bei dem die Elektroden mit einem Inertgasmantel umkleidet sind (KLEINFELD u. GIEL; KLEINFELD, GIEL u. TABERSHAW).

Das Auftreten nitroser Gase ist meist an die Verwendung von Salpetersäure gebunden, z. B. bei der Herstellung von Düngemitteln und Sprengstoffen, beim sog. Gelbbrennen (HORTSCH) sowie allgemein beim Aufschließen metallener Oberflächen. Nitrose Gase können immer dann entstehen, wenn konzentrierte Salpetersäure mit organischen Materialien in Berührung kommt. Beim Abbrennen großer Mengen von Nitrozellulose können hochtoxische Nitrosekonzentrationen frei werden, wie die Massenvergiftung von Cleveland bewies, bei der ein Lager von Röntgenfilmen abbrannte und den Tod vieler Patienten einer Klinik herbeiführte (STRAUB). Auch beim Abschießen von Geschützen, besonders an Bord von Kriegsschiffen, sind toxische, auch tödliche Nitrosekonzentrationen aufgetreten (NÖLDEKE; LEDERER). Eine häufige Ursache der Vergiftung durch nitrose Gase war das früher weit verbreitete Autogenschweißen (HOSCHEK). Neuerdings führt man eine Lungenerkrankung, die bei Farmern nach dem Betreten bestimmter Getreidesilos auftritt, die sog. "Silo Fillers Disease", auf die Einwirkung nitroser Gase zurück (LOWRY u. SCHUMAN).

Phosgen wird in der Industrie zu vielen organischen Synthesen gebraucht und kann dort Anlaß zu Vergiftungen werden. In der Metallurgie dient es zur Trennung von Erzen durch Chlorierung und Verflüchtigung der Oxyde. Die Möglichkeit einer Phosgenbildung ist immer dann gegeben, wenn flüchtiges Chlor aus einer chlorierten Lösung oder der Dampf der Lösung selbst mit einer Flamme oder heißem Metall in Berührung kommt. Vergiftungen kommen auch beim Ausströmen größerer Gasmengen bei Undichtwerden oder Bersten von Leitungen oder Tanks

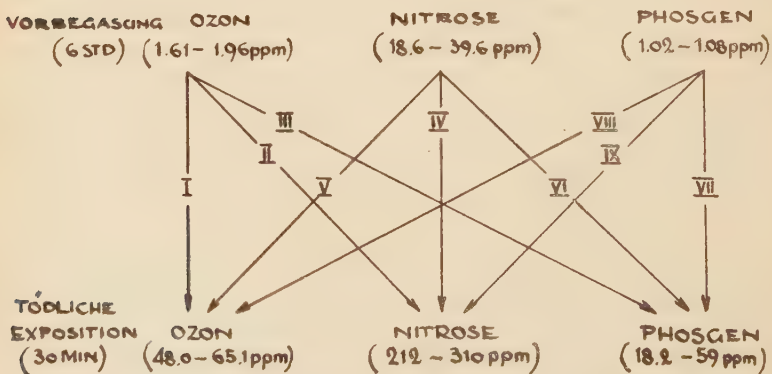
vor. Beim Abbrennen von sog. BERGER-Mischungen, bestehend aus Zinkstaub, Kieselgur und Tetrachlorkohlenstoff, bildet sich Phosgen ebenso wie bei der Verwendung von Feuerlöschgeräten in geschlossenen Räumen.

C.

DIE WIRKUNG EINMALIGER PRAEEXPOSITION IN SUBLETALEN KONZENTRATIONEN AUF DIE TÖDLICHE VERGIFTUNG DURCH OZON, NITROSE GASE UND PHOSGEN

a) Versuchsplan

Wenn von drei verschiedenen Gasen die Wirkung einer Praeexposition mit jedem der drei gegen die tödliche Vergiftung durch jedes andere geprüft werden soll, ergeben sich neun Kombinationsmöglichkeiten. Sie sind in den in der Folge beschriebenen Versuchen alle ausgeschöpft worden; die Anordnung läßt sich synoptisch in folgendem Schema zusammenfassen:



b) Methodik

1. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten ausschließlich Ratten, bei den Versuchen Nr. I, II, III, IVa, IVb, V, sowie VIa Inzuchttiere vom Wistar-Stamm, bei allen anderen Versuchen Tiere vom Stamm E₃. Sie erhielten standardisiertes Preßfutter ad libitum und Leitungswasser aus Trinkflaschen. Die Tiere wurden in einem klimatisierten Raum bei 23°C und 70 % rel. Luftfeuchte zu Gruppen von je 20 in geeigneten Käfigen gehalten.

2. Versuchsanordnung

Voruntersucher hatten für Ozon (STOKINGER; MATZEN) und Phosgen (BOX u. CULLUMBINE) ein Optimum der Schutzwirkung 4 Tage nach der Praeexposition beschrieben. Wir wählten daher für alle unsere Versuche folgendes Schema:

20 Tiere wurden 6 Stunden mit einer niedrigen Dosis vorbeast und 4 Tage später mit der gleichen Anzahl Kontrollen 30 min einer für 50 - 100 % der Kontrollen tödlichen Dosis ausgesetzt (nur der Versuch VIb wurde mit 11 Kontrollen und 10 Behandelten durchgeführt.) Nach der Praeexposition wurden die Tiere sofort wieder in den Klimaraum verbracht, nach der tödlichen Exposition blieben sie in besonderen Käfigen mit einer Glasscheibe als Frontwand, die eine genaue Beobachtung ermöglichten. Der Todeseintritt jedes Tieres wurde dann notiert und nach Versuchsende graphisch (vgl. Abb. 2, Kurven I - IX) und rechnerisch (vgl. Tab. 1) ausgewertet. Sobald als möglich nach dem Todeseintritt wurden die Tiere gewogen und obduziert; um den Austritt von Ödemflüssigkeit aus den Atemwegen möglichst zu verhindern, war es nötig, nach der Thoraxeröffnung die Trachea abzuklemmen. Die Lungen wurden möglichst rasch nach der Entnahme und nach Abpräparieren des Herzens gewogen. Alle Lungengewichtsangaben sind auf das Todesgewicht der Tiere bezogen (vgl. Tab. 1). Die Berechnung der Überlebenszeiten ist auf die ersten 24 Stunden nach Beginn der Exposition beschränkt, die der Mortalitätsraten auf die ersten 48 Stunden. Für die Ermittlung der Streubreite ist der mittlere Fehler nach der Formel

$$\epsilon = \pm \sqrt{\frac{\sum d^2}{n(n-1)}}$$

zugrundegelegt (vgl. BURN).

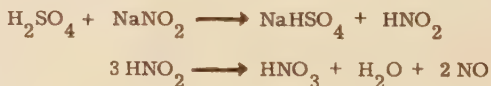
Vereinzelte Abweichungen innerhalb einer Gruppe, die sich durch die Feststellung alter pathologischer Lungenprozesse, durch gravide Tiere oder Verletzungen beim Hantieren während der Exposition ergaben, sind nicht berücksichtigt; die Berechnung der Mortalitäts-Raten bezieht sich daher stets auf die Anzahl miteinander vergleichbarer Tiere, d. h. diejenigen mit irgendwelchen Veränderungen durch Einflüsse außerhalb der Versuchstechnik sind weggelassen.

3. Apparaturen zur Bereitung von Reizgas-Luftgemischen und zur Exposition der Tiere.

α) Gasbereitung

Zur Erzeugung von Ozon wurde ein Demag-Laboratoriumsozonisator Oz₃ mit über konzentrierter Schwefelsäure getrocknetem Flaschensauerstoff beschickt (Einzelheiten vgl. bei AMEND).

Nitrose Gase gewannen wir aus Stickstoffmonoxyd, das in einem Gasometer über gesättigter Kochsalzlösung vorrätig gehalten wurde. Reines Stickstoffmonoxyd erhält man durch Reaktion von Schwefelsäure mit Natriumnitrit nach den Gleichungen



Man läßt in einer geschlossenen Apparatur 50 %ige Schwefelsäure in eine 30 %ige Natriumnitritlösung eintropfen. Durch kräftiges Rühren wird Stickstoffmonoxyd zügig freigesetzt und mitgebildetes Dioxyd bzw. Tetroxyd von der flüssigen Phase weitgehend abgebunden; Reste von Dioxyd werden in einer doppelten Schwefelsäurevorlage abgefangen. Dosierte Ströme von Stickstoffmonoxyd wurden mit einem wenigstens 20-fachen Überschuß an Luft vereinigt; vor dem Eintritt in

das Mischungssystem (vgl. Abb. 1) passierte das Gemisch eine lange Reaktionsbahn, um eine möglichst vollständige Oxydation zu Dioxyd und Tetroxyd zu gewährleisten. (Einzelheiten vgl. bei JÜTTNER).

Phosgen entnahmen wir als Industriegas einer Stahlbombe, ein Nadelventil erlaubte eine feindosierte Entnahme.

β) Strömungssystem

Die Tiere wurden stets einem strömenden Gasgemisch (FLURY u. WIRTH) ausgesetzt, d. h. im Versuchsraum wurde das Gas-Luftgemisch dauernd erneuert. Die Luft wechselte dabei mindestens zehnmal in der Stunde. Zur Erreichung der gewünschten Gaskonzentration diente ein System von Luftzuführungen, Vernichtungsleitungen und Rotametern (vgl. Abb. 1):

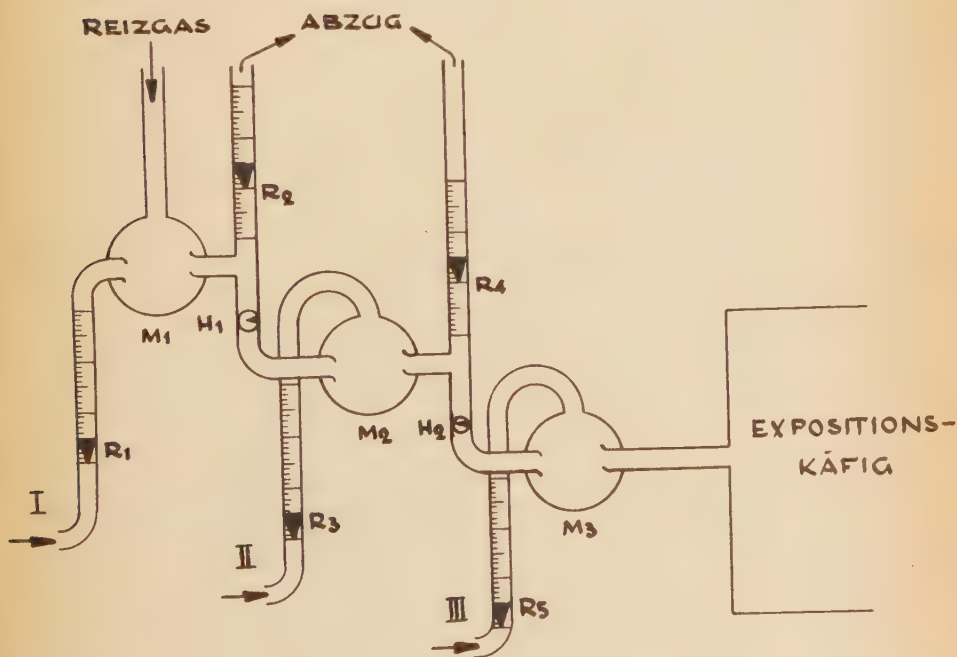


Abb. 1 Schematische Darstellung der Strömungsapparatur zur Bereitung definierter Gas-Luftgemische.

Frischluft über Leitung I und Rotameter R_1 wird in einer Mischkugel M_1 mit dem betreffenden Reizgas gemischt. Ein Teil des Gemisches wird über Rotameter R_2 in den Abzug geleitet, der Rest mit Frischluft über Leitung II und Rotameter R_3 in der Mischkugel M_2 verdünnt. Von diesem Gemisch gelangt wieder ein Teil über Rotameter R_4 zur Vernichtung. Der verbleibende Rest wird mit Frischluft über Leitung III (Rotameter R_5) in einer dritten Mischkugel M_3 zum endgültigen Gas-Luftgemisch verdünnt, das einen etwa 200 l fassenden Versuchsraum durchströmt. Durch geeignete Einstellungen der Ventile H_1 und H_2 (eingeschliffene Glashähne mit großer Bohrung) können die Vernichtungsanteile variiert werden, so daß bei Wahl entsprechender Frischluftströme (vgl. Versuchsprotokolle) jede gewünschte Gaskonzentration erreicht und über die Versuchsdauer konstant gehalten werden kann. Das gesamte Leitungssystem ist, soweit möglich, aus Glas aufgebaut, die Verbindungsmanschetten aus Polyvinylchloridschlauch. Phosgen reichert sich in den meisten Kunststoffen an und geht dann in die Außenluft über; für die Verbindung von der Stahlbombe zur Mischkugel M_1 bewährt sich Schlauch aus Silicongummi.

Die Frischluft entstammt einer Hauspreßluftleitung, die von einer Wasserringpumpe gespeist wird und ölfreie Luft von 50 - 55 % rel. Feuchte liefert. Reduzierventile gestatten dosierte Entnahmen.

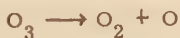
Der Expositionskäfig ist eine Metallrahmenkonstruktion mit 5 Flächen aus Dickglas. Ein Ventilator am Dach sorgt für kräftige Luftumwälzung. Durch eine Schleuse können die Tiere von oben her eingebracht werden, ohne daß die Gaskonzentration wesentlich abfällt. Ein horizontal in der Mitte des Käfigs eingebauter Drahtrost mit einer Fallklappe, die von außen bedient werden kann, erlaubt die Trennung der eingebrachten Tiere in zwei Hälften. 40 Ratten können so zugleich exponiert und zu große Tieranhäufungen vermieden werden. Ein eingeschliffener Glashahn in einer Seitenwand ermöglicht die Entnahme geeigneter Volumina der Gas-Luftgemische zur Analyse.

4. Gasanalysen

α) Ozon

Hohe Konzentrationen (40 - 90 ppm) wurden in hochevakuierte geeichte Glaskolben von etwa 1 l Inhalt mit eingeschlifffenem Hahn entnommen, geringe Konzentrationen (1 - 2 ppm) durch Impinger-Röhren mit hoher Absorptionswirkung (GAGE) gesogen. Das durchgeleitete Volumen wurde mit einer Gasuhr bestimmt. Als Absorptionslösung diente 0,1 n-Kaliumjodidlösung in 0,1 m-Phosphatpuffer nach SØRENSEN ($p_H = 7,0$).

Ozon setzt bei neutraler Reaktion aus Jodid Jod frei im stöchiometrischen Verhältnis (BYERS u. SALTZMAN) nach den Gleichungen:



Nach Ansäuern mit 1 ml n- H_2SO_4 und Zugabe von wenigen Tropfen Stärkelösung titriert man das freigesetzte Jod⁴ mit Natriumthiosulfat (0,01 n):



1 Mol Ozon entspricht 2 Mol Thiosulfat und 1 ml 0,01n-Thiosulfat 0,24 mg Ozon. Zur Berechnung ergibt sich die Formel

$$\frac{x \cdot 0,24}{y} = \text{mg Ozon} / \text{l Luft}$$

x = verbrauchte ml 0,01-n Thiosulfat

y = Volumen des entnommenen Gas-Luftgemisches in l.

In die Glaskolben wurden 20 ml Absorptionslösung mit einer geeichten Spritze eingebracht, davon mit der Pipette 10 ml entnommen und analysiert. Der Titrationswert war also noch mit 2 zu multiplizieren.

Durch das Impingergefäß wurde mit einer Saugpumpe Käfigluft gesaugt. Bei Sauggeschwindigkeiten bis zu 100 l/Std. und Füllhöhen von etwa 6 cm (30 ml Jodidlösung) erfolgt die Absorption quantitativ. Die Lösung wurde durch Nachspülen quantitativ ins Titrationsgefäß überführt und analog wie bei der Kolbenmethode analysiert.

β) Nitrose Gase

Die Bestimmungsmethode ist von SALTZMAN beschrieben worden und hat sich für hohe und niedrige Konzentrationen bewährt. Nitrose Gase werden an eine essigsaure Lösung von Sulfanilsäure und N(1 - Naphthyl) - äthylendiamindihydrochlorid absorbiert. Dabei wird Sulfanilsäure von dem bei der Hydrolyse von Nitro- se entstehenden Nitrit diazotiert, die Diazoverbindung kuppelt mit dem Amin zu einem rosaroten Farbstoff, dessen optische Dichte bei 550 m μ gegen die Leerlösung photometrisch bestimmt wird.

Die Nitrosemenge errechnet man anhand einer Eichkurve, die mit bekannten Nitritkonzentrationen aufgestellt wird. Die Messung wurde mit einem Unicam Spektrophotometer SP 600 durchgeführt. Die Farbreaktion ist hoch empfindlich; zur Herstellung von Farblösungen meßbarer Konzentrationen mußte, wenn hohe Nitro- segehalte zu analysieren waren, im geeigneten Verhältnis verdünnt werden. Bei 200 - 300 ppm Nitrose wurden Glaskolben von rd. 1/2 l Inhalt zur Entnahme verwendet und 20 ml Analysenlösung mit der Spritze eingebracht. 1 ml davon ergab bei Verdünnung 1:50 mit Reagenslösung und Messung bei 10 mm Schichtdicke brauchbare Extinktionen. Bei Nitrosegehalten von 30 - 40 ppm konnte unverdünnt in 5 mm Schicht gemessen werden.

Alle Nitrosekonzentrationen sind, dem internationalen Schrifttum folgend, als Stickstoffdioxid berechnet und als ppm NO_2 aufgeführt.

γ) Phosgen

Aus dem Expositionskäfig wurde mittels einer Saugpumpe das Phosgen- Luftgemisch durch 2 Absorptionsgefäße und anschließend durch einen Gaszähler gesaugt. Als Absorptionsgefäße dienten bei Konzentrationen von 1 - 2 ppm eine Köl likerflasche (600 ml) und eine Gaswaschflasche mit Glasfritte (150 ml) hinter- einander geschlossen, für Konzentrationen von 10 - 60 ppm 2 Impingergefäße (50 ml Inhalt). Vorversuche mit 3 Gefäßen ergaben, daß bei Sauggeschwindigkei- ten bis zu 750 l/Std. das zweite Absorptionsgefäß von Phosgen nicht durchschlagen wird. Zur Absorption wurde eine Lösung von n/10 - Natriumaethylat in absolutem Aethanol verwandt (vgl. WIRTH). Wir überzeugten uns, daß die Lösung absolut ha- logenfrei war. Die Köl likerflaschen wurden mit 120 ml, die Gaswaschflaschen mit 30 ml, die Impinger mit je 15 - 20 ml Absorptionslösung beschickt. Besonders bei Anwesenheit von Tieren im Expositionskäfig bildete sich bei Durchsaugen größerer Gasvolumina ein Niederschlag von Na_2CO_3 , der die Bestimmung aber nicht beein- trächtigt. Zur Analyse höherer Konzentrationen (10 - 60 ppm) wurden 20 l Gas-Luft- gemisch durch die Impinger gesaugt. Das Volumen wurde in diesem Falle mit einer Gasuhr nasser Bauart gemessen. Zur Bestimmung von Gehalten um 2 ppm mußten ca. 250 l Gas-Luftgemisch durch die Köl likerflaschen gesaugt und mit

einem Zähler trockener Bauart gemessen werden, da die Gasuhren nasser Bauart infolge des notwendigerweise sich ergebenden Druckgefälles von ca. 50 cm Wassersäule durchschlagen. Wir stellten eine Korrekturtabelle für verschiedene Saugdrucke auf und rechneten auf die wahren Gasvolumina um. Die Absorptionslösungen wurden mit wenig Wasser in ein Becherglas gespült, mit 2 n- HNO_3 angesäuert und potentiometrisch an einer Platin- und einer Kalomelelektrode titriert. Eine 0,1 n- Silbernitratlösung diente als Titrator. Der Umrechnung wurde folgendes Verhältnis zugrundegelegt:

$$1 \text{ ml n/10-Silbernitrat} \sim 4,95 \text{ mg Phosgen.}$$

c) Ergebnisse

I. Vorbehandlung mit 1,69 ppm/6 Std Ozon,
tödliche Vergiftung mit 65,1 ppm/30 min Ozon.
Wistarratten.

Alle Kontrolltiere starben, von den Vorbehandelten nur die Hälfte, dabei überlebten die vorbehandelten Tiere im Durchschnitt fast doppelt so lange wie die Kontrollen (4 Std 59 Min. bzw. 8 Std 40 min), was bei graphischer Darstellung besonders deutlich wird (Abb. 2, Kurve I). Das Ödem blieb bei den Vorbehandelten deutlich geringer als bei den Kontrollen (29,0 bzw. 33,7 g/kg), der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,05$).

Ozonvorbehandlung schützt demnach wirksam gegen eine tödliche Vergiftung mit dem gleichen Gas, der Schutzeffekt wäre wahrscheinlich noch stärker zum Ausdruck gekommen, wenn bei der Nachbehandlung ein geringeres Wirkungsprodukt ($c \times t = \text{Konzentration} \times \text{Zeit}$) angesteuert worden wäre.

II. Vorbehandlung mit 1,61 ppm/6 Std Ozon,
tödliche Vergiftung mit 310 ppm/30 min nitrosen Gasen.
Wistarratten.

Die Mortalitätsrate der Behandelten war mit 70 % deutlich niedriger als bei den Kontrollen (90 %). Die Sterblichkeitskurve zeigt, daß Kontrollen und Behandelte innerhalb der ersten zwei Stunden gleich schnell starben, daß später jedoch bei

den Vorbehandelten die Überlebenszeit geringgradig verlängert war. Dieser Unterschied wird bei Berechnung der durchschnittlichen Überlebenszeiten, die mit 8 Std 19 min : 7 Std 44 min zu Gunsten der Kontrollen ausfallen, etwas verwischt. Diese Diskrepanz ist durch den späten Tod einiger Kontrollen bedingt. Das Lungengewicht der Behandelten ist mit 34,2 g/kg gegenüber dem der Kontrollen (32,4 g/kg) etwas erhöht.

Ozonvorbehandlung verlängert demnach bei tödlicher Nitrosevergiftung etwas die Überlebenszeit und vermindert die Sterblichkeitsrate, die Schutzwirkung ist aber nicht annähernd so stark wie bei Versuch I (Ozon-Ozon).

- III. a) Vorbehandlung mit 1,96 ppm/6 Std Ozon,
tödliche Vergiftung mit 59 ppm/30 min Phosgen.
Wistarratten.
- b) Vorbehandlung mit 1,75 ppm/6 Std Ozon,
tödliche Vergiftung mit 19,6 ppm/30 min Phosgen.
Ratten vom Stamm E₃.

Im ersten Versuch (a) war das Wirkungsprodukt bei der tödlichen Vergiftung mit Phosgen etwas hoch gegriffen, es starben sämtliche Tiere innerhalb 10 Std (Kurve III). Die durchschnittliche Überlebenszeit ist aber für die Kontrollen deutlich kürzer (4 Std 37 min) als für die Behandelten (5 Std 20 min). Interessanterweise überschneiden sich aber die Tod/Zeitkurven beider Gruppen, d. h. zunächst starben die behandelten Ratten schneller als die Kontrollen. Wir werden später noch auf diesen wichtigen Umstand zurückkommen. Die Lungengewichte wiesen mit 41,7 : 41,4 g/kg kaum einen Unterschied auf.

Die Wiederholung des Versuches (b) an einem empfindlicheren Tiermaterial (Stamm E₃) bei wesentlich geringerer Phosgenkonzentration (19,6 ppm) läßt dann aber den Unterschied zwischen Vorbehandelten und Nichtvorbehandelten deutlich hervortreten: Die steilen Anteile der Tod/Zeitkurven (Kurve III b) liegen mit rund 3 Std. Abstand auseinander, noch deutlicher differieren die durchschnittlichen Überlebenszeiten (Kontrollen 6 Std 9 min, Vorbegaste 10 Std 6 min). Da auch das Ödem bei den Vorbehandelten mit 37,7 g/kg gegenüber den Kontrollen (39,7 g/kg) erniedrigt ist und die Mortalität etwas niedriger liegt (90 % gegen 100 % der Kontrollen), entfaltet, insgesamt gesehen,

Vorbehandlung mit Ozon eine beträchtliche Schutzwirkung gegenüber tödlicher Phosgenvergiftung. Bei der Wahl eines geringeren Wirkungsproduktes wäre sie wahrscheinlich noch augenfälliger, sicher ist der Effekt aber geringer als bei Ozon-Ozon in Versuch I.

- IV. a) Vorbehandlung mit 18,6 ppm/6 Std nitrosen Gasen,
tödliche Vergiftung mit 252 ppm/30 min nitrosen Gasen.
Wistarratten.
- b) Vorbehandlung mit 38,4 ppm/6 Std nitrosen Gasen,
tödliche Vergiftung mit 250,3 ppm/30 min nitrosen Gasen.
Wistarratten.

Sowohl in Versuch IV a) als auch in Versuch IV b) starben weniger vorbegaste Tiere als Kontrollen (15 % : 30 % bzw. 57,9 % : 79 %, vgl. Kurven IV a, IV b), desgleichen waren die Überlebenszeiten in beiden Ansätzen deutlich zu Gunsten der Vorbehandelten erhöht (3 Std 42 min : 2 Std 47 min bzw. 5 Std 7 min : 3 Std 8 min). Bei Versuch IV b) wirkte sich augenscheinlich die im Vergleich zum Vorversuch IV a) verdoppelte Vorbegasungskonzentration auf den Allgemeinzustand der Vorbehandelten ungünstig aus; sie starben zunächst früher als die Kontrollen, wie aus der Überschneidung der Sterblichkeitskurven (Kurve IV b) deutlich ersichtlich. Im weiteren Verlauf starben dann, wie schon bei Versuch III a), die Kontrollen schneller und in höherem Anteil als die Vorbehandelten. Die Lungengewichte waren in beiden Versuchen (IV a u. IV b) für beide Gruppen praktisch gleich (33,5 : 33,8 bzw. 37,5 : 37,7 g/kg).

Ein Vergleich der Mortalitätsraten und Überlebenszeiten ergibt also einen beträchtlichen Schutzeffekt durch Nitrosevorbehandlung gegen tödliche Vergiftung mit nitrosen Gasen.

- V. Vorbehandlung mit 39,6 ppm/6 Std nitrosen Gasen,
tödliche Vergiftung mit 60,4 ppm/30 min Ozon.
Wistarratten.

Es starben 89,5 % der Kontrollen gegenüber 71,4 % der Vorbehandelten.

Die Sterblichkeitskurve der Vorbehandelten verläuft wesentlich flacher als die für die Kontrolltiere (Kurve V). Der Unterschied der durchschnittlichen Überlebenszeiten (5 Std 58 min : 6 Std 34 min) ist aus der gleichen Ursache wie bei Versuch II gering und gibt die Verhältnisse nicht richtig wieder. Das Ödem der vorbehandelten Tiere war mit durchschnittlich 30,0 g/kg deutlich geringer als das der Kontrollen (34,4 g/kg).

Praexposition mit nitrosen Gasen schützt also in gewissem Maße ebenso gegen tödliche Dosen von Ozon.

- VI. a) Vorbehandlung mit 37,2 ppm/6 Std nitrosen Gasen,
tödliche Vergiftung mit 35,2 ppm/30 min Phosgen.
Wistarratten.
- b) Vorbehandlung mit 22,1 ppm/6 Std nitrosen Gasen,
tödliche Vergiftung mit 19,85 ppm/30 min Phosgen.
Ratten vom Stamm E₃.

Die Phosgenkonzentration lag im ersten Versuch (a) mit 35,2 ppm etwas hoch, alle Tiere starben relativ rasch, die ersten bereits nach 2 Std. Überraschenderweise verendeten die Vorbegasten durchschnittlich früher als die Kontrollen, die Tod/Zeitkurve der Behandelten (Kurve VIa) liegt in jeder Phase über der der Kontrolltiere. Entsprechend unterscheiden sich auch die durchschnittlichen Überlebenszeiten, die hier, da beide Gruppen 100 % Mortalität aufweisen, direkt verglichen werden können (Vorbehandelte 3 Std 29 min, Kontrollen 4 Std 52 min). Die Lungengewichte liegen bei beiden Gruppen erwartungsgemäß sehr hoch und unterscheiden sich praktisch nicht (Vorbehandelte 41,4 g/kg, Kontrollen 41,8 g/kg).

Die Wiederholung des Versuches mit dem empfindlicheren Rattenstamm E₃ bei (relativ) niedrigerer Phosgenkonzentration (19,9 ppm) brachte im Prinzip das gleiche Ergebnis (vgl. Kurve VIb). Bei 100 % Mortalität in beiden Gruppen liegt die Sterblichkeitskurve der Vorbehandelten zunächst etwas günstiger, sie überschneidet aber die der Kontrollen zum Schluß wieder; die durchschnittlichen Überlebenszeiten unterscheiden sich auch nur geringfügig

(Vorbegaste 5 Std 46 min , Kontrollen 5 Std 22 min). Ebenso sind die Lungengewichte für beide Gruppen praktisch gleich (Vorbehandelte: 39,2 g/kg, Kontrollen: 39,4 g/kg).

Vorbehandlung mit nicht tödlichen Nitrosekonzentrationen hat also die tödliche Phosgenvergiftung praktisch nicht beeinflußt, bei rasch tödlicher Vergiftung bewirkte sie sogar eine, wenn auch nicht besonders ausgeprägte, Verkürzung der Überlebenszeit.

VII. Vorbehandlung mit 1,02 ppm/6 Std Phosgen ,
tödliche Vergiftung mit 18,25 ppm/30 min Phosgen .
Ratten vom Stamm E₃.

Die nicht vorbehandelten Ratten starben sämtlich sehr rasch, nach 5 1/2 Std waren alle Tiere dieser Gruppe verendet; zur gleichen Zeit waren erst 10 % der Vorbegasten gestorben. Die Mortalität ist zwar mit je 100 % für beide Gruppen gleich hoch, doch ist der Verlauf der Sterblichkeitskurven (Kurve VII) ganz unterschiedlich, wie auch aus der durchschnittlichen Überlebenszeit hervorgeht (Kontrollen 4 Std 8 min , Vorbehandelte 8 Std 29 min). Das Ödem war bei beiden Gruppen praktisch gleich stark (Kontrollen: 35,2 g/kg, Vorbegaste: 34,8 g/kg).

Vorbehandlung mit Phosgen schützt demnach in beträchtlichem Maße gegen die tödliche Phosgenvergiftung.

VIII. Vorbehandlung mit 1,08 ppm/6 Std Phosgen ,
tödliche Vergiftung mit 48 ppm/30 min Ozon .
Ratten vom Stamm E₃.

Von den vorbehandelten Tieren starben nur zwei erst in der Zeit zwischen 24 und 48 Std nach der tödlichen Vergiftung, von den Kontrollen dagegen 80 % innerhalb 12 Std und weitere 10 % während des folgenden Tages (vgl. Kurve VIII). Ein Vergleich der Lungengewichte und Überlebenszeiten erübrigt sich hier.

Damit brachte dieser Versuch den bisher stärksten Schutzeffekt der Serie.

IX. Vorbehandlung mit 1,03 ppm/6 Std Phosgen,
tödliche Vergiftung mit 212 ppm/30 min nitrosen Gasen.
Ratten vom Stamm E₃.

90 % der vorbehandelten Tiere überlebten den Versuch, von den Kontrollen nur 5 %. Die Sterblichkeitskurven (Kurve IX) zeigen zudem, daß die Kontrolltiere sehr rasch starben (im Durchschnitt nach 2 Std 6 min), während die beiden Vorbehandelten erst nach 7 Std 50 min bzw. 8 Std 55 min verendeten.

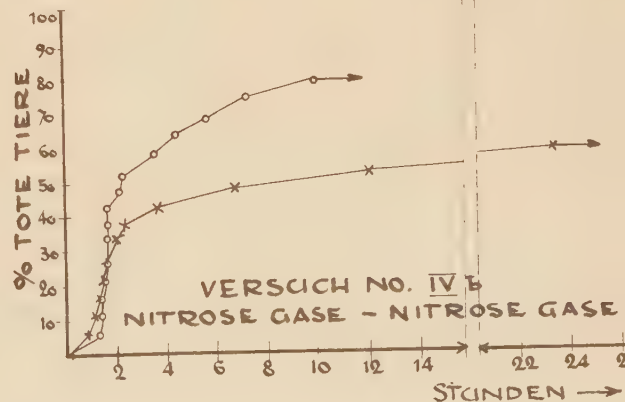
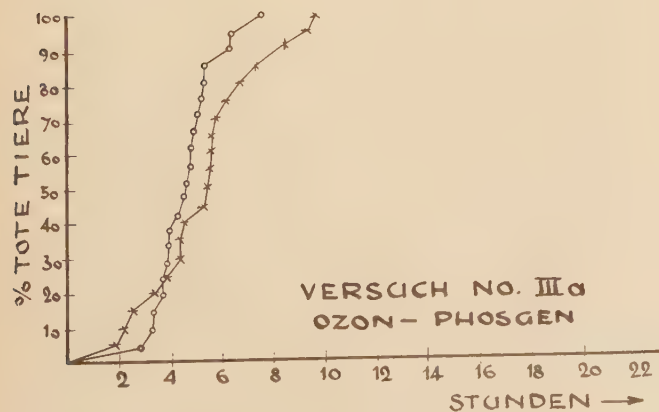
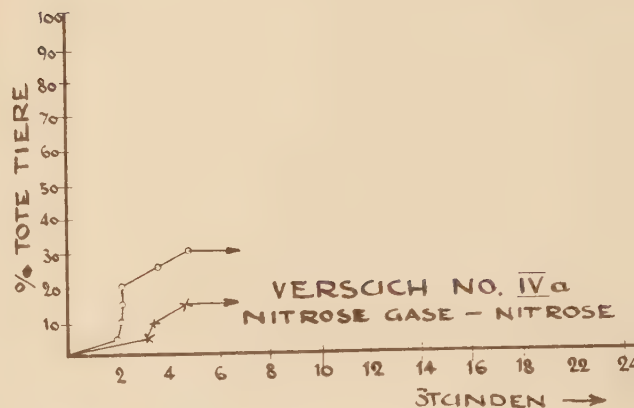
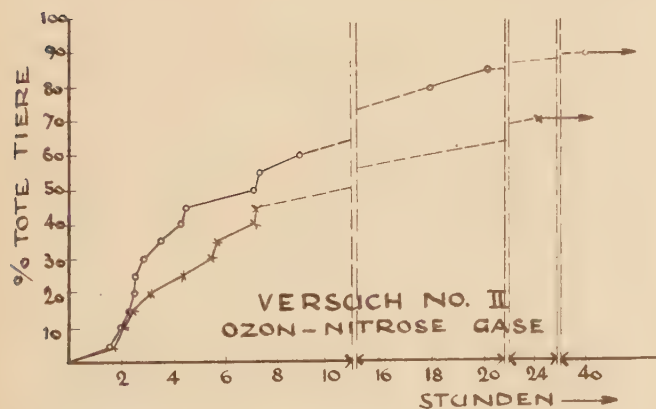
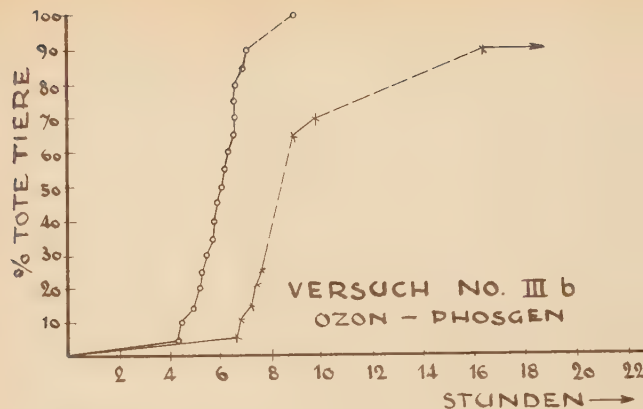
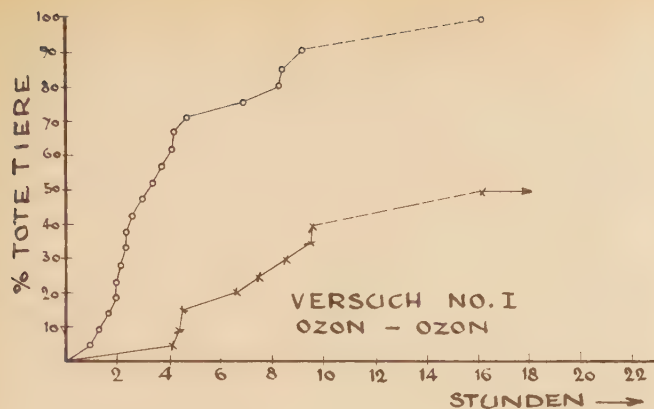
Stellt man den überaus steilen Verlauf der Tod/Zeitkurve bei den Kontrolltieren in Rechnung (60 % starben innerhalb 2 Std), so ist die Schutzwirkung durch Phosgenvorbehandlung gegenüber tödlicher Nitrosevergiftung von allen in dieser Arbeit geprüften Kombinationen am stärksten.

Eine Übersicht der zahlenmäßigen Auswertung aller Versuche (Mortalitätsraten, Überlebenszeiten und Lungengewichte) bringt die Tabelle 1. Die Versuchsprotokolle mit Angaben über Strömungsdaten, Analysenwerte und Versuchsverlauf sind im Anhang aufgeführt.

Beobachtungen über das Verhalten der Tiere

Während der 6-stündigen Vorbehandlung sowie in den folgenden Stunden und Tagen verhielten sich die Ratten nicht auffällig, der Atemtypus war durchaus normal; wesentliche Ödeme können demnach nicht aufgetreten sein.

Bei der Einwirkung tödlicher Konzentrationen der drei Reizgase waren zunächst keine Unterschiede zwischen Vorbehandelten und Kontrolltieren feststellbar. Bald nach Beendigung der Exposition war der Allgemeinzustand der vorbehandelten Ratten - bei den einzelnen Versuchen mehr oder weniger stark ausgeprägt - deutlich schlechter als der der Kontrollen, die Atmung unregelmäßiger, schnappender und oberflächlicher; ganz allgemein war das Befinden, das man beinahe graduell abstufen kann nach dem Ausmaß des Fellsträubens, bei den Vorbehandelten schlechter. Nach ungefähr 1 - 2 Std änderte sich das Bild fast innerhalb weniger



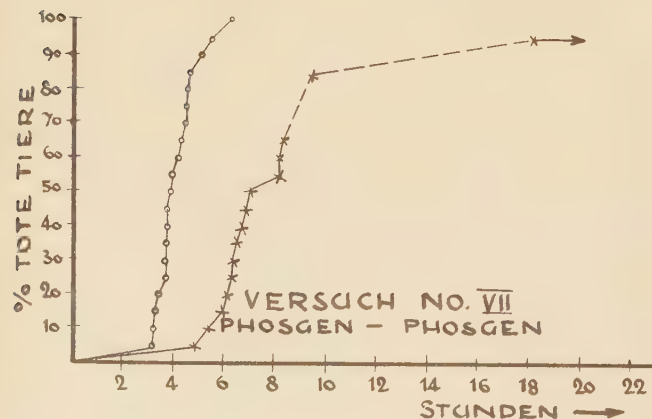
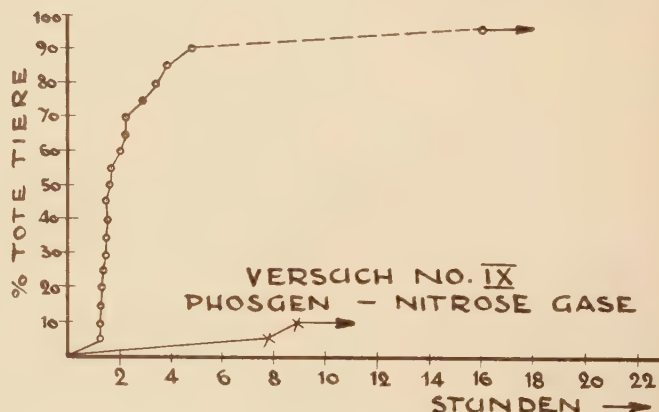
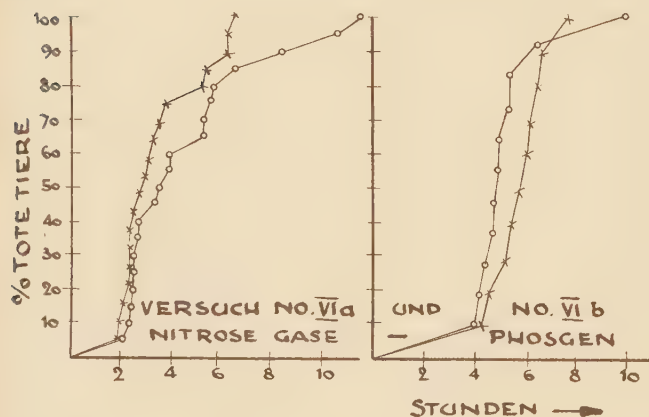
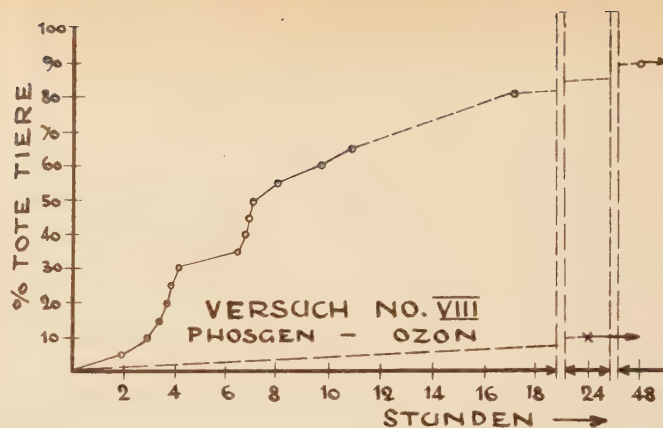
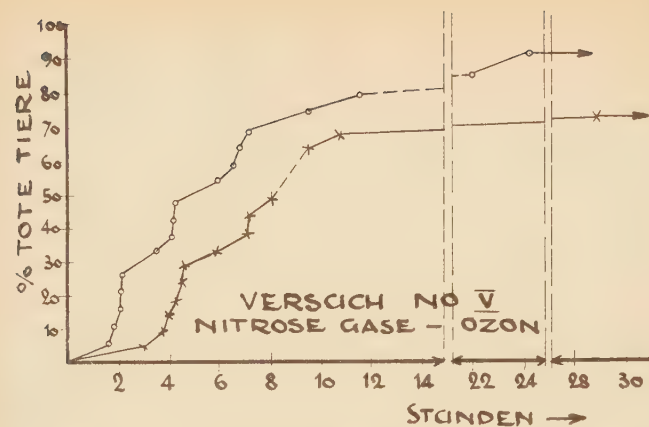


Abb. 2

Tod/Zeit-Kurven der Versuchsansätze I-IX an Ratten nach tödlicher Vergiftung mit Ozon, Nitrosen Gasen oder Phosgen. Pro Versuch 20 Kontrolltiere (0-0-0) und 20 vorbehandelte Ratten (x-x-x) (Versuch Nr. VIb nur 11 Kontrollen und 10 Behandelte). Die Gasarten bei Vorbehandlung und tödlicher Vergiftung sind in den einzelnen Darstellungen in entsprechender Reihenfolge angegeben. Einzelne, aus anderen Gründen verwendete Tiere sind bei der Auswertung weggelassen. Gestrichelte Kurvenabschnitte als Durchschnittsverlauf, wenn während der Nachtstunden nicht fortlaufend beobachtet wurde. - Ausführliche Versuchsprotokolle mit analytischen Daten vgl. S. 28 ff.

TAB. 1. ÜBERSICHT DER ERGEBNISSE ALLER VERSUCHE (GASKONZENTRATIONEN, MORTALITÄTSRATEN, ÜBERLEBENSZEITEN UND LUNGENGEWICHTE) UND STREUUNGSBREITEN

Vers. Nr.	Praeexp. mit	ppm	tödl. Ver- giftig mit	ppm	% d. gest. Tiere Kontr. Vorbeh.	Überlebenszeit		Lungengewichte (g/kg)		
						Kontrollen	Vorbehandelte	Kontrollen	Vorbehandelte	
I	Ozon	1,69±0,0075	Ozon	65,1±3,40	100	50	4 Std 59 min ±58 min	8 Std 40 min ±1 Std 23 min	33,7±0,79	29,0±1,26
II	Ozon	1,61±0,153	Nitrose	310±9,55	90	70	8 Std 19 min ±1 Std 42 min	7 Std 44 min ±53 min	32,4±1,29	34,1±1,71
IIIa	Ozon	1,96±0,06	Phosgen	59	100	100	4 Std 37 min ±15 min	5 Std 20 min ±28 min	36,9±0,71	38,8±0,89
IIIb	Ozon	1,75±0,10	Phosgen	19,6	100	90	6 Std 9 min ±17 min	10 Std 6 min ±50 min	39,7±0,44	37,7±1,26
IVa	Nitrose	18,6±0,335	Nitrose	252±8,08	30	15	2 Std 47 min ±27 min	3 Std 42 min ±32 min	33,5±1,62	33,8±2,00
IVb	Nitrose	38,4±1,33	Nitrose	250,3±6,96	79	57,9	3 Std 8 min ±40 min	5 Std 7 min ±2 Std 5 min	37,5±1,02	37,7±1,05
V	Nitrose	39,6±0,87	Ozon	60,4±5,5	89,5	71,4	5 Std 58 min ±1 Std 17 min	6 Std 34 min ±42 min	34,4±1,87	30,0±1,50
VIa	Nitrose	37,2±1,01	Phosgen	35,2	100	100	4 Std 52 min ±37 min	3 Std 29 min ±41 min	41,8±1,47	41,4±0,86
VIb	Nitrose	22,1±0,438	Phosgen	19,85	100	100	5 Std 22 min ±30 min	5 Std 46 min ±20 min	39,4±0,97	39,2±0,87
VII	Phosgen	1,02±0,00	Phosgen	18,2	100	95	4 Std 8 min ±34 min	8 Std 26 min ±50 min	35,2±0,77	34,8±0,70
VIII	Phosgen	1,08±0,029	Ozon	48,0	90	10	7 Std 56 min ±1 Std 17 min	—	32,2±0,69	—
IX	Phosgen	1,03±0,00	Nitrose	212±5,04	95	10	2 Std 6 min ±15 min	8 Std 22 min ±33 min	29,8±0,89	—

Minuten. Die Kontrolltiere verfielen zusehends und starben, wie aus den Tod/Zeitkurven I - IX der Abb. 2 ersichtlich, meist in mehr oder weniger rascher Folge, gewöhnlich nach mehreren krampfhaften Sprüngen unter den Zeichen akuter Erstickung. Die Vorbehandelten, deren Zustand sich vielfach langsam besserte, durchliefen demnach kurz nach der Exposition in sonst tödlichen Konzentrationen eine kritische Phase.

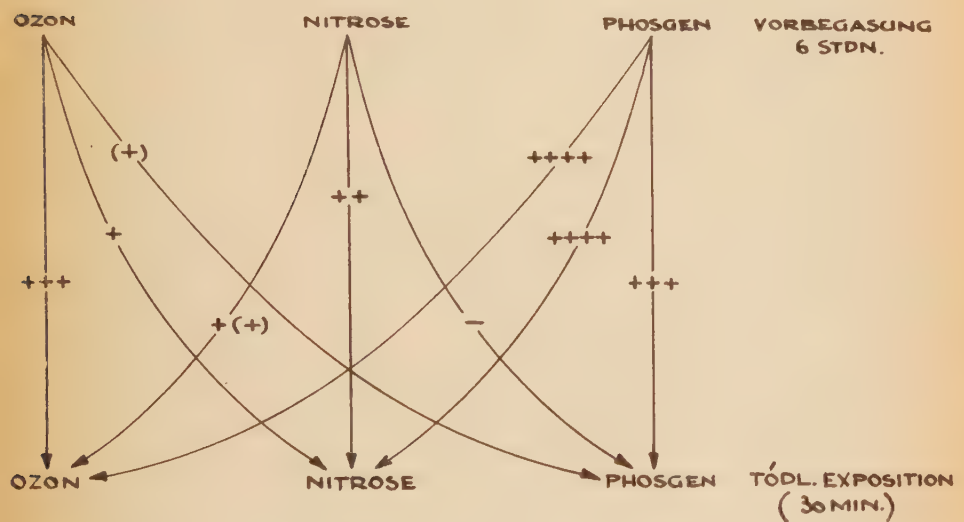
D.

DISKUSSION

Die drei Reizgase Ozon, Nitrose und Phosgen erzeugen zwar alle akute Lungenödeme, die einzelnen Vergiftungsformen sind aber, wie schon eingangs der Arbeit ausgeführt, im Hinblick auf die Zeitdauer bis zum Auftreten und Erreichen des Gipfels sowie auf die Verteilung des Ödems im Gesamtorgan deutlich unterschieden. Die Latenzzeit bis zum Ödemeintritt fällt - vergleichbare Konzentrationen vorausgesetzt - in der Reihenfolge Nitrose > Ozon > Phosgen. Es kommt hinzu, daß extrapulmonale Faktoren bei tödlicher Vergiftung in verschiedenem Maße beteiligt sind. So wird der Verlauf einer Nitroservergiftung von der Gefäßwirkung und Hämiglobinbildung durch Nitrit wesentlich mitbestimmt. Bei massiver Ozoneinwirkung könnte andererseits die zentral dämpfende Komponente des Gases schützend wirken und die Überlebenszeit verlängern; dafür spricht, daß bei unseren Versuchen die Ödeme nach Ozon bei den verstorbenen Tieren wesentlich höher lagen als nach Nitrose.

Die drei Kriterien: Mortalitätsrate, Überlebenszeit und relatives Lungengewicht können daher bei Auswertung der Versuche unserer Serie nicht unmittelbar in Beziehung gesetzt werden. Eine generelle, rechnerisch vergleichende Gegenüberstellung aller Kombinationen von Vor- und Nachbehandlung wird so lange nicht möglich sein, als man die oben angeführten Faktoren nicht quantitativ erfassen kann. Es ist zudem nicht abzuschätzen, inwieweit sich die Bedingungen bei den einzelnen Versuchen denen für eine optimale Schutzwirkung näherten. Die Bewertung der Stärke einer Schutzwirkung der geprüften Art muß daher zunächst rein subjektiv erfolgen.

Unter Berücksichtigung der Unterschiede zwischen den Überlebensraten, Überlebenszeiten und Lungengewichten ergeben sich dann in Übersicht folgende Beziehungen, wobei die Stärke der Schutzeffekte durch Symbole von - bis +++ gekennzeichnet sei:



Damit wurden zunächst die Schutzeffekte für Ozon-Ozon (STOKINGER; MATZEN) und für Phosgen-Phosgen (BOX u. CULLUMBINE) bestätigt. Ebenso schützt aber auch Nitrose gegenüber tödlicher Nitrosevergiftung. Als weiteres wesentliches Ergebnis der vorliegenden Arbeit darf die Aufdeckung von Schutzmechanismen zwischen verschiedenen Gasen gelten. So schützt Ozon auch gegen Nitrose und in geringerem Maße gegen Phosgen; Nitrose gegenüber Ozon; Phosgen wiederum gegen Ozon sowie Nitrose. Insgesamt betrachtet, scheinen die Schutzwirkungen durch Phosgenvorbehandlung am stärksten ausgeprägt. Mithin können verschiedene Gase auch untereinander schützen.

Eine solche "gekreuzte Toleranzsteigerung" bedeutet aber nicht, daß jedes Reizgas gegen jedes andere schützt. Dagegen spricht schon das unterschiedliche Ausmaß des Schutzes bei den einzelnen Versuchen, vor allem aber die Tatsache, daß Nitrose gegen Phosgen nicht schützt (Versuch VIa, VIb), sondern die Toleranz eher mindert. Da im umgekehrten Falle (Phosgen-Nitrose) der Schutzeffekt besonders stark ist, könnte man von einer "Wirkungsumkehr" sprechen. Die Toleranzsteigerung ist demnach nicht als unspezifische Wirkung im Sinne von Reizgaseinwirkung überhaupt zu deuten. Neuere Versuche zeigten auch, daß das nicht Ödem erzeugende Reizgas Schwefeldioxyd die tödliche Nitrosevergiftung nicht beeinflußt (HENSCHLER).

Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit den bisher in der Literatur mitgeteilten Befunden über Steigerung der Verträglichkeit durch Vorbegasung läßt schließen, daß der Wirkungsmechanismus nicht einheitlich ist. Nach einmaliger Ozoneinwirkung soll der Schutzeffekt noch nach 102 Tagen nachweisbar sein (STOKINGER; MATZEN), nach Phosgen erreicht er am 4. und 5. Tag ein Maximum und ist nach 10 Tagen wieder verschwunden (BOX u. CULLUMBINE). Bei Ozon soll der Grad der Toleranzsteigerung mit der Dauer der Präexposition steigen, bei Phosgen hingegen nicht. BOX u. CULLUMBINE erklären nach ihren Befunden die Toleranzsteigerung nach Phosgen mit vermindertem Atemvolumen bei vorbegasteten Tieren, Schutzwirkung trete nicht auf, wenn nicht die Lungen grob-pathologisch verändert seien. Für Ozon mit einer Dauer der Toleranzsteigerung über mindestens 102 Tage kann dies nicht zutreffen.

Bislang sind Toleranzsteigerungen gegen Reizgase experimentell nur bei Ratten und Mäusen nachgewiesen worden. Obwohl diese Tierarten bezüglich ihres physiologischen Verhaltens in vieler Beziehung dem Menschen ähneln, müssen noch weitere Untersuchungen an anderen Spezies angestellt werden, um abzuklären, ob und wieweit die bei kleinen Nagetieren gefundene Toleranzsteigerung Rückschlüsse auf die Verhältnisse beim Menschen gestattet.

Bei Versuchen mit Ozon an jungen Hühnern unter Bedingungen, die denen von MATZEN sowie STOKINGER gewählt entsprachen, wurde keine Toleranzsteigerung auch in verschiedenen Lebensaltern der Tiere gefunden (QUILLIGAN u. Mitarb.). Möglicherweise ist die Schutzwirkung auf Säugetiere beschränkt.

Hier sollte daran gedacht werden, daß Hühner im Gegensatz zu Säugern kein Zwerchfell besitzen; bei Vögeln stehen die Knochenhöhlen bekanntlich mit der Lunge in Verbindung.

Bei der Toleranzsteigerung durch nitrose Gase ist nach neuen Untersuchungen von BECK über die Wirkung niedriger Konzentrationen auf den Menschen das Auftreten einer echten Gewöhnung wahrscheinlich. Reizsymptome an den oberen Atemwegen treten bei wiederholten Expositionen selbst in mehrfach höheren Konzentrationen nicht mehr auf, ein Phänomen, das nach Ozon-, Chlor- und Schwefeldioxydeinatmung nicht beobachtet wurde. Eine Analyse dieser Sonderstellung der nitrosen Gase könnte vielleicht auch zur weiteren Klärung der Toleranzsteigerung gegenüber der Vergiftung mit tödlichen Nitrosedosen beitragen.

MATZEN diskutiert für den Schutzeffekt durch Ozon die Möglichkeit einer Antigen-Antikörperreaktion, wobei nicht Ozon selbst, sondern Reaktionsprodukte des Gases mit Gewebsproteinen als Antigene in Betracht kämen. Unsere Befunde sprechen gegen diese Erklärung, da die von uns geprüften drei Gase sicher auf verschiedene Weise mit Proteinen reagieren, eine Antigen-Antikörperreaktion aber nur durch spezifische Umsetzungsprodukte ausgelöst wird. Diese müssen sich bei gekreuzter Toleranzsteigerung notgedrungen rein chemisch unterscheiden.

Ein weiterer Erklärungsversuch setzt die Existenz von Chemoreceptoren in der Lunge voraus, deren Reizung durch schädliche Gase über Reflexmechanismen zum Lungenödem führen soll. AVIADO, PONTIUS u. SCHMIDT fanden, daß ein akutes Lungenödem ebenso durch arterielle Gabe von Veratridin wie durch Inhalation eines Veratridinaerosols erzeugt werden kann. Sie schlossen daraus, daß die hypothetischen Chemoreceptoren von der atmosphärischen Seite, wie von der Innenwand der Kapillaren zugänglich sein müssen, oder daß verschiedene Receptoren gleicher Funktion an der Alveolarfläche lokalisiert sind. Wenn das Ödem durch solche Receptoren ausgelöst wird, müßte nach den Grundlagen der modernen Receptortheorie die Reizantwort, d. h. der Ödemgrad, proportional der Anzahl der stimulierten Receptoren sein. Würde ferner durch Vorbeegasung eine Anzahl Receptoren zerstört, so könnten bei einer zweiten Reizung (Begasung mit höherer Konzentration) weniger Receptoren angesprochen werden und es resultierte ein

relativ geringeres Ödem (MATZEN). Die "Umkehr der Schutzwirkung" in den Fällen Phosgen-Nitrose und Nitrose-Phosgen spricht indessen gegen diese Theorie.

Diese Wirkungsumkehr sowie die verschiedene Stärke der Schutzeffekte bei den einzelnen Kombinationen, ferner auch die unterschiedlich lange Dauer einer erworbenen Schutzwirkung durch Phosgen und Ozon lassen vermuten, daß diesem Phänomen mehrere, vielleicht voneinander mehr oder weniger abhängige Vorgänge zugrunde liegen. Auch die Beobachtung einer "negativen Phase" bei den vorbehandelten Tieren in unmittelbarem Anschluß an die tödliche Exposition deutet darauf hin. Eine Aufklärung der Zusammenhänge scheint bei genauer Analyse der verschiedenen Stadien vor, während und nach der Vergiftung mit tödlichen Reizgasdosen möglich, sie würde wahrscheinlich auch die zur Zeit noch unvollständigen Kenntnisse über den Entstehungsmechanismus von Reizgaslungenödemen überhaupt erweitern. Damit wären zugleich die Voraussetzungen einer wirksamen, kausalen Therapie geschaffen. Die hier vorgelegten Untersuchungen haben für solche Studien einen Weg aufgezeigt.

E.

ZUSAMMENFASSUNG

Verschiedene Autoren berichteten in den letzten Jahren von einer beträchtlichen Toleranzsteigerung gegenüber sonst tödlichen Ozon- oder Phosgenkonzentrationen, wenn Tiere vorher nicht tödlichen Dosen der gleichen Gase ausgesetzt waren. Diese Beobachtungen, die möglicherweise große praktische Bedeutung bei Vergiftungen des Menschen mit schädlichen Gasen besitzen, schienen geeignet, einen Schlüssel zur Klärung des noch offenen Wirkungsmechanismus von toxischen Lungenödemen zu liefern. Eine Erweiterung dieser Studien auf andere Reizgase war Ziel dieser Arbeit.

Dabei war vor allem zu klären, ob der beschriebene Schutzeffekt auf ein und dasselbe Gas beschränkt bleibt oder für eine bestimmte Gasart auch durch verschiedene andere Gase erreicht werden kann. Als Reizgase von besonderer gewerbetoxikologischer Bedeutung wurden Ozon, Nitrose Gase und Phosgen gewählt.

In breiter angelegten Versuchen mit großen Tierzahlen an Ratten vom Wistarstamm sowie vom Stamm E₃ wurden jeweils 20 Tiere 6 Std mit einer niedrigen Konzentration vorbegeist und 4 Tage später mit der gleichen Anzahl Kontrolltiere 30 min einer für 50 - 100 % tödlichen Konzentration ausgesetzt. Die Vorbegeistungskonzentration betrug für Ozon ca. 2 ppm, für nitrose Gase ca. 18 - 40 ppm und für Phosgen ca. 1 ppm, die tödliche Konzentration bei Ozon 48 - 65 ppm, bei nitrosen Gasen 210 - 310 ppm und bei Phosgen 19 - 59 ppm. Als Kriterien einer Schutzwirkung dienten die Gruppendurchschnitte für Überlebenszeit und relatives Lungengewicht sowie die Mortalitätsraten.

Die aus der Literatur bekannte Toleranzsteigerung für Ozon-Ozon und Phosgen-Phosgen wurde voll bestätigt. Darüberhinaus erzeugt Vorbehandlung mit Nitrose einen wirksamen Schutz gegenüber tödlicher Nitrosegasvergiftung. Ebenso schützt aber auch Ozon wirksam gegen tödliche Vergiftung mit nitrosen Gasen sowie Phosgen, desgleichen Nitrose gegenüber Ozon. Am eindrucksvollsten war der Schutzeffekt von Phosgen gegenüber Ozon und nitrosen Gasen. Dagegen bleibt nach Nitrorevorbehandlung die Schutzwirkung gegenüber tödlicher Phosgenvergiftung aus, hier wird die Toleranz eher vermindert.

Damit ist eine "gekreuzte Toleranzsteigerung" erwiesen, sie ist aber, wie das Beispiel Nitrose-Phosgen zeigt, kein allgemein gültiges Prinzip im Sinne einer unspezifischen Reizgaseinwirkung. Eine Antigen-Antikörperreaktion kann bei gleichem Effekt durch chemisch differente Stoffe ausgeschlossen werden. Weitere Tatsachen und Beobachtungen, die näher diskutiert werden, lassen vermuten, daß bei Schutzwirkung durch verschiedene Gase mehrere Mechanismen im Spiele sind: Die Dauer der Toleranzsteigerung nach einmaliger Einwirkung von Ozon und Phosgen ist um eine Zehnerpotenz verschieden; nach der tödlichen Vergiftung durchlaufen die vorbehandelten Tiere eine "negative Phase"; die "Wirkungsumkehr" bei Phosgen-Nitrose und Nitrose-Phosgen spricht gegen einen einheitlichen Wirkungsmechanismus.

Die vorgelegten Untersuchungen öffnen neue Wege zum Studium pathogener Vorgänge bei toxischen Lungenödemen.

F.

VERSUCHSPROTOKOLLE

F.

VERSUCHSPROTOKOLLE

VERSUCH I

VORBEGASUNG: $1,69 \pm 0,0075$ ppm/6 Std Ozon

Apparative Einstellung:

O ₂	LUFT (l/h)					
(l/h)	Vorstr.	Vern.I	Nachstr. I	Vern. II	Nachstr. II	
60	2000	1800	1500	1500	1900	

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch (1)	Verbrauch 0,01 n- Thiosulf. (ml)	ppm O ₃	Std. n. Beginn
10	0,15	1,80	Voranalyse

EXPOSITIONSBEGINN

10	0,12	1,44	1/2
10	0,12	1,44	1
15	0,22	1,76	1 1/2
15	0,25	2,00	2
15	0,20	1,59	2 1/2
20	0,27	1,62	3
20	0,24	1,44	3 1/2
20	0,38	2,29	4
20	0,24	1,44	4 1/2
20	0,28	1,68	5
20	0,30	1,80	5 1/2
20	0,30	1,80	6

Durchschnitt: $1,69 \pm 0,0075$ ppm Ozon

TÖDL. VERGIFTUNG: $65,1 \pm 3,40$ ppm/30 min Ozon

Apparative Einstellung:

O ₂	LUFT (l/h)		
(l/h)	Vorstr.	Vern.	Nachstr.
60	3000	1500	1100

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch (1)	Verbrauch 0,01 n- Thiosulf. (ml)	ppm O ₃	Min. n. Expos.- Beginn
1,164	0,54	111	Voranalyse I
1,145	0,54	113	Voranalyse II

EXPOSITIONSBEGINN

1,134	0,26	55,1	5
1,143	0,28	58,5	10
1,155	0,30	62,2	15
1,127	0,32	67,7	20
1,148	0,33	68,9	25
1,142	0,27	78,1	30

Durchschnitt: $65,1 \pm 3,40$ ppm Ozon

LUNGENGEWICHTE UND ÜBERLEBENSZEITEN

21 Kontrollratten

Wistar

20 Vorbehandelte

Überlebenszeiten (Std. n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)
1,01	36,1
1,33	33,1
1,70	33,1
1,83	32,4
1,92	30,6
2,08	34,2
2,25	35,3
2,33	30,7
2,58	31,2
2,83	35,9
3,33	39,7
3,72	33,6
4,08	28,5
4,15	33,6
4,69	39,1
6,83	30,2
8,22	32,7
8,37	29,7
9,17	41,0
16,08	
16,08	

Durchschnitt
 $4,98 \pm 0,96$ Std.

Durchschnitt
 $33,7 \pm 0,79$ g/kg.

Überlebenszeiten (Std. n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)
4,17	36,3
4,42	30,7
4,50	27,1
6,58	24,9
7,45	26,2
8,50	29,1
9,42	27,3
9,50	30,6
16,08	-
16,08	-

Durchschnitt
 $8,67 \pm 1,38$ Std.

Durchschnitt
 $29,0 \pm 1,27$ g/kg.

Es überlebten 10 Vorbehandelte

VERSUCH II

VORBEGASUNG: 1,61±0,153 ppm/6 Std Ozon

Apparative Einstellung:

O ₂	LUFT (l/h)				
(l/h) Vorstr. Vern. I	Nachstr. I	Vern. II	Nachstr. II		
60	2000	1800	1500	1500	1900

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch (l)	Verbrauch 0,01 n- Thiosulf. (ml)	ppm O ₃	Std n. Beginn
10	0,15	1,80	Voranalyse

EXPOSITIONSBEGINN

15	0,10	0,80	1/2
10	0,08	0,96	1
11	0,15	1,64	1 1/2
14	0,20	1,71	2
20	0,38	2,28	2 1/2
10	0,15	1,80	3
20	0,12	0,72	3 1/2
15	0,23	1,84	4
15	0,18	1,44	4 1/2
15	0,24	1,92	5
16	0,28	2,10	5 1/2
20	0,35	2,10	6

Durchschnitt: 1,61±0,153 ppm Ozon

TÖDL. VERGIFTUNG: 310±9,55 ppm/30 min nitrose Gase

Apparative Einstellung:

NO	LUFT (l/h)
(l/h)	
1	2800

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch (l)	E 550 mm 10 mm +	ppm NO ₂	Min n. Expos. - Beginn
0,569	0,185	356	Voranalyse I
0,606	0,187	338	Voranalyse II
0,609	0,210	377	Voranalyse III

EXPOSITIONSBEGINN

0,643	0,1677	285,9	5
0,606	0,1866	341,0	10
0,610	0,1679	303,0	15
0,606	0,1650	300,0	20
0,571	0,1673	321,8	25

+Verdünnung: 1:50

Durchschnitt: 310±9,55 ppm NO₂

LUNGENGEWICHTE UND ÜBERLEBENSZEITEN

20 Kontrollratten		Wistar	20 Vorbehandelte	
Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)		Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)
1,58	37,8		1,63	42,5
2,00	27,7		2,00	33,9
2,30	32,1		2,33	38,9
2,50	35,2		3,08	25,2
2,50	34,1		4,42	30,5
2,83	26,9		5,50	33,5
3,50	32,4		5,67	38,6
4,33	42,1		7,17	29,3
4,50	28,1		7,28	30,5
7,17	28,9		17,92	38,7
7,33	30,5		17,92	-
8,92	32,5		17,92	-
17,92	-		24,17	-
17,92	-		24,17	-
17,92	-			
17,92	-			
20,12	-		Durchschnitt	Durchschnitt
41,12	-		7,74±0,886 Std	34,1 ± 1,71 g/kg
Durchschnitt	Durchschnitt			
8,31±1,7 Std	32,4±1,29 g/kg			
Es überlebten 2 Kontrollen			Es überlebten 6 Vorbehandelte	

VERSUCH IIIa

VORBEGASUNG: $1,69 \pm 0,06$ ppm/6 Std Ozon

Apparative Einstellung:

O ₂	LUFT (1/h)					
(1/h) Vorstr.	Vern.I	Nachstr.I	Vern.II	Nachstr.II		
60	2000	1800	1500	1500	1900	

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch	Verbrauch 0,01 n- Thiosulf. (ml)	ppm O ₃	Std n. Beginn
(1)			
10	0,17	2,04	Voranalyse

EXPOSITIONSBEGINN

10	0,08	0,96	1/10
10	0,10	1,20	1/2
10	0,11	1,32	1
10	0,18	2,16	1 1/2
20	0,29	1,74	2
20	0,39	2,34	2 1/2
21	0,39	2,23	3
15	0,29	2,32	3 1/2
15	0,33	2,64	4
32	0,45	1,69	4 1/2
10	0,20	2,40	5
10	0,23	2,75	5 1/2
10	0,15	1,80	6

Durchschnitt: $1,69 \pm 0,06$ ppm Ozon

TÖDL. VERGIFTUNG: 59 ppm/30 min Phosgen

Apparative Einstellung:

PHOSGEN	LUFT (1/h)		
(1/h) Vorstr.	Vern.	Nachstr.	
0,5	2000	1200	2100

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch	ml 0,1 AgNO ₃	ppm COCl ₂	Min n. Expos. - Beginn
(1)			
10	0,46	57	Voranalyse

EXPOSITIONSBEGINN

10	0,45	56	10
10	0,46	57	20
10	0,52	64	30

Durchschnitt: 59 ppm Phosgen

LUNGENGEWICHTE UND ÜBERLEBENSZEITEN

2i Kontrollratten		Wistar	20 Vorbehandelte	
Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)		Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)
2,83	40,2		1,92	40,7
3,25	36,5		2,17	34,3
3,37	49,8		2,50	39,9
3,67	36,8		3,38	33,9
3,67	42,8		3,75	35,3
3,83	31,2		4,25	40,5
3,92	42,7		4,28	42,7
3,92	34,6		4,42	39,2
4,17	37,1		5,23	36,6
4,42	39,8		5,40	42,7
4,58	37,7		5,45	48,1
4,65	37,0		5,52	41,0
4,75	31,8		5,57	38,5
4,87	35,4		5,93	38,1
5,00	34,4		6,08	37,4
5,17	38,7		6,58	35,6
5,30	37,3		7,17	34,9
5,33	34,5		8,17	-
6,25	38,9		9,25	-
6,33	31,7		9,50	-
7,50	36,6		-	-
Durchschnitt	Durchschnitt		Durchschnitt	Durchschnitt
$4,61 \pm 0,247$ Std	$36,9 \pm 0,71$		$5,33 \pm 0,475$ Std	$38,8 \pm 0,89$ g/kg
Kein Tier überlebte			Kein Tier überlebte	

VERSUCH IIIb

VORBEGASUNG: $1,75 \pm 0,10$ ppm Ozon

Apparative Einstellung:

O ₂	LUFT (l/h)					
(l/h) Vorstr.	Vern.I	Nachstr.I	Vern.II	Nachstr.II		
60	2000	1800	1500	1500	1800	

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch	Verbrauch 0,01 n- Thiosulf. (ml)	ppm O ₃	Std n. Beginn
(1)			
15	0,47	3,76	Voranalyse

EXPOSITIONSBEGINN

15	0,21	1,68	1/2
15	0,23	1,84	1
15	0,22	1,76	1 1/2
20	0,32	1,92	2
15	0,22	1,76	2 1/2
15	0,23	1,84	3
15	0,23	1,84	3 1/2
15	0,21	1,68	4
15	0,21	1,68	4 1/2
20	0,26	1,56	5
15	0,21	1,68	5 1/2

Durchschnitt: $1,75 \pm 0,10$ ppm Ozon

TÖDL. VERGIFTUNG: 19,6 ppm/30 min Phosgen

Apparative Einstellung:

PHOSGEN	LUFT (l/h)		
(l/h) Vorstr.	Vern.	Nachstr.	
0,5	3000	2550	2500

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch	Verbrauch 0,1 n-	ppm COCl ₂	Min n. Expos. - Beginn
(1)			
20	0,369	22,8	Voranalyse I
20	0,363	22,4	Voranalyse II

EXPOSITIONSBEGINN

20	0,268	16,6	10
20	0,326	20,2	20
20	0,355	22,0	30

Durchschnitt: 19,6 ppm Phosgen

LUNGENGEWICHTE UND ÜBERLEBENSZEITEN

20 Kontrollratten

Stamm E₃

20 vorbehandelte

Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)
4,25	35,2
4,42	38,7
4,92	39,7
4,93	40,6
5,22	39,0
5,42	41,2
5,65	40,0
5,73	39,4
5,90	41,7
6,05	37,9
6,17	42,7
6,30	26,4
6,52	39,3
6,58	33,9
6,58	40,3
6,58	44,7
6,92	44,3
7,07	40,3
8,92	
8,92	

Durchschnitt Durchschnitt
 $6,15 \pm 0,276$ Std $39,74 \pm 0,44$ g/kg

Alle Tiere starben

Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)
6,52	39,4
6,75	33,4
7,17	36,9
7,33	42,6
7,58	37,4
8,92	36,6
8,92	
8,92	
8,92	
8,92	
8,92	
8,92	
9,75	
16,33	
16,33	
16,33	
16,33	

Durchschnitt Durchschnitt
 $10,10 \pm 0,834$ $37,7 \pm 1,256$ g/kg

Es überlebten 2 Vorbehandelte

VERSUCH IVa

VORBEGASUNG: $18,6 \pm 0,335$ ppm/6 Std nitrose Gas

Apparative Einstellung:

NO LUFT (l/h)
(l/h) Vorstr. Vern. Nachstr.
0,3 3000 2600 1900

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch (l)	E 550 mu 5 mm	ppm NO ₂	Std n. Beginn
0,569	0,257	19,85	Voranalyse I
0,606	0,255	18,6	Voranalyse II

EXPOSITIONSBEGINN

0,609	0,221	15,9	1/2
0,606	0,252	17,9	1
0,610	0,240	17,3	1 1/2
0,606	0,250	18,3	2
0,571	0,255	19,5	2 1/2
0,569	0,250	19,4	3
0,610	0,280	20,2	3 1/2
0,606	0,265	18,6	4
0,606	0,260	18,6	4 1/2
0,643	0,275	18,8	5
0,610	0,273	19,4	5 1/2
0,606	0,269	19,3	6

Durchschnitt: $18,6 \pm 0,335$ ppm NO₂

TÖDL. VERGIFTUNG: $252 \pm 8,08$ ppm/30 min nitrose Gas

Apparative Einstellung:

NO LUFT (l/h)
(l/h)
1 3000

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch (l)	E 550 mu 10 mm +	ppm NO ₂	min n. Expos. - Beginn
0,569	0,156	299	Voranalyse I
0,606	0,162	303	Voranalyse II
0,609	0,167	311	Voranalyse III

EXPOSITIONSBEGINN

0,643	0,133	223	5
0,606	0,1415	254	10
0,609	0,1425	260	15
0,606	0,1385	251	20
0,571	0,1415	272	25

+ Verdünnung 1:50

Durchschnitt: $252 \pm 8,08$ ppm NO₂

LUNGENGEWICHTE UND ÜBERLEBENSZEITEN

20 Kontrollratten

Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)
1,92	33,7
2,08	27,1
2,17	33,9
2,17	39,5
3,58	34,3
4,75	32,5

Durchschnitt	Durchschnitt
$2,78 \pm 0,465$ Std	$33,5 \pm 1,62$ g/kg

Es überlebten 14 Kontrollen

Wistar

20 Vorbehandelte

Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)
3,08	35,8
3,33	35,8
4,70	29,8

Durchschnitt	Durchschnitt
$3,70 \pm 0,503$ Std	$33,8 \pm 2,00$ g/kg

Es überlebten 17 Vorbehandelte

VERSUCH IVb

VORBEGASUNG: $38,4 \pm 1,33$ ppm/6 Std nitrose Gase

Apparative Einstellung:

NO (l/h)	LUFT (l/h)	
	Vorstr.	Nachstr.
0,3	3000	2200 1900

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch (l)	E 550 mu 10 mm +	ppm NO ₂	Std n. Beginn
0,609	0,192	34,8	Voranalyse

EXPOSITIONSBEGINN

0,643	0,146	24,9	1/2
0,606	0,191	34,6	1
0,610	0,215	38,9	1 1/2
0,606	0,200	36,2	2
0,571	0,198	38,3	2 1/2
0,569	0,204	39,4	3
0,606	0,309	54,7	3 1/2
0,609	0,215	38,9	4
0,643	0,195	33,2	4 1/2
0,606	0,223	40,6	5
0,610	0,225	40,7	5 1/2
0,569	0,210	40,5	6

Verdünnung 1:5

Durchschnitt: $38,4 \pm 1,33$ ppm NO₂

TÖDL. VERGIFTUNG: $250,3 \pm 6,96$ ppm/min nitrose Gase

Apparative Einstellung:

NO (l/h)	LUFT (l/h)
1	2800

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch (l)	E 550 mu 10 mm +	ppm NO ₂	min n. Expos. - Beginn
0,569	0,174	336	Voranalyse I
0,606	0,185	336	Voranalyse II

EXPOSITIONSBEGINN

0,569	0,145	262	5
0,643	0,143	245	10
0,606	0,149	271	15
0,610	0,145	261	20
0,606	0,125	227	25
0,571	0,122	236	30

+Verdünnung 1:50

Durchschnitt: $250,3 \pm 6,96$ ppm NO₂

LUNGENGEWICHTE UND ÜBERLEBENSZEITEN

19 Kontrollratten

Wistar

19 Vorbehandelte

Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)
1,33	36,3
1,42	42,9
1,42	33,7
1,45	36,6
1,58	29,7
1,62	38,6
1,66	39,1
1,70	39,2
2,08	37,7
2,25	42,3
3,58	41,2
4,33	40,6
5,58	34,5
7,17	32,7
9,82	

Durchschnitt	Durchschnitt
$3,14 \pm 0,665$ Std	$37,5 \pm 1,02$ g/kg

Es überlebten 4 Kontrollen

Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)
0,83	38,5
1,08	35,9
1,25	38,9
1,50	42,3
1,62	34,1
2,00	39,1
2,25	39,4
3,66	33,5
6,75	
12,00	
23,42	

Durchschnitt	Durchschnitt
$5,12 \pm 2,089$ Std	$37,7 \pm 1,05$ g/kg

Es überlebten 8 Vorbehandelte

VERSUCH V

VORBEGASUNG: 39,6 ± 0,87 ppm/6Std nitrose Gase TÖDL. VERGIFTUNG: 60,4 ± 5,50 ppm/30 min Ozon
 Apparative Einstellung: Apparative Einstellung:

NO LUFT (l/h)
 (l/h) Vorstr. Vern. Nachstr.
 0,3 3000 2200 1900

O₂ LUFT (l/h)
 (l/h) Vorstr. Vern. Nachstr.
 60 3000 1500 1100

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch	E 550 mm 10 mm +	ppm NO ₂	Std n. Beginn
(1)			
0,569	0,186	36	Voranalyse I
0,606	0,204	37,1	Voranalyse II

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch	Verbrauch 0,01 n- Thiosulf. (ml)	ppm O ₃	min n. Expos. - Beginn
(1)			
1,130	0,52	110,8	Voranalyse I
1,145	0,56	117,5	Voranalyse II
1,134	0,51	107,8	Voranalyse III

EXPOSITIONSBEGINN

0,609	0,215	38,8	1/2
0,643	0,197	33,7	1
0,606	0,225	40,8	1 1/2
0,610	0,211	37,9	2
0,606	0,223	40,5	2 1/2
0,571	0,226	43,5	3
0,569	0,198	38,3	3 1/2
0,606	0,216	38,8	4
0,609	0,202	36,5	4 1/2
0,643	0,225	39,1	5
0,606	0,245	44,4	5 1/2
0,610	0,236	42,7	6

+ Verdünnung 1:50

Durchschnitt: 39,6 ± 0,87 ppm NO₂

EXPOSITIONSBEGINN

1,143	0,21	44,0	5
1,156	0,26	54,0	10
1,127	0,28	59,6	15
1,148	0,33	68,9	20
1,142	0,36	75,4	25

Durchschnitt: 60,4 ± 5,50 ppm Ozon

LUNGENGEWICHTE UND ÜBERLEBENSZEITEN

19 Kontrollratten		Wistar	21 Vorbehandelte	
Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)		Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)
1,67	48,2		3,08	30,6
1,83	31,3		3,75	32,1
2,08	36,2		3,87	30,6
2,08	43,2		4,28	39,3
2,17	32,6		4,50	32,4
3,58	38,9		4,58	23,1
4,08	26,6		5,92	31,0
4,17	37,9		7,08	31,6
4,25	28,1		7,13	26,2
6,00	28,4		8,08	23,6
6,42	36,9		9,58	
6,83	33,7		9,58	
7,17	25,2		9,58	
9,58			10,92	
11,58			29,00	
22,00				
24,20				
Durchschnitt	Durchschnitt		Durchschnitt	Durchschnitt
5,97 ± 1,29 Std	34,39 ± 1,87 g/kg		6,57 ± 0,704 Std	30,05 ± 1,505 g/kg
Es überlebten 2 Kontrollen			Es überlebten 6 Vorbehandelte	

VERSUCH VIa

VORBEGASUNG: $37,2 \pm 1,01$ ppm/6 Std nitrose Gase TÖDL. VERGIFTUNG: 35,2 ppm/30 min Phosgen

Apparative Einstellung:

NO LUFT (l/h)
(l/h) Vorstr. Vern. Nachstr.
0,3 3000 2200 1900

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch (l)	E 550 mm 10 mm +	ppm NO ₂	Std n. Beginn
0,569	0,204	39,3	Voranalyse

Apparative Einstellung:

PHOSGEN LUFT (l/h)
(l/h) Vorstr. Vern. Nachstr.
0,5 2000 1450 2100

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch (l)	Verbrauch 0,1 n- AgNO ₃ (ml)	ppm COCl ₂	min n. Expos. - Beginn
-----------------------------	--	-----------------------	------------------------------

EXPOSITIONSBEGINN

0,606	0,17	30,8	1/2
0,609	0,197	35,6	1
0,643	0,200	34,1	1 1/2
0,606	0,201	36,5	2
0,610	0,213	38,3	2 1/2
0,606	0,216	39,1	3
0,571	technischer Fehler	31/2	
0,569	0,223	43,1	4
0,606	0,225	40,8	4 1/2
0,609	0,210	37,9	5
0,643	0,205	34,9	5 1/2
0,606	0,213	38,6	6

+ Verdünnung 1:5

Durchschnitt: $37,2 \pm 1,01$ ppm NO₂

EXPOSITIONSBEGINN

20	0,56	34,8	15
20	0,575	35,6	30

Durchschnitt: 35,2 ppm Phosgen

LUNGENGEWICHTE UND ÜBERLEBENSZEITEN

20 Kontrollratten

Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewicht (g/kg)
2,05	42,4
2,33	46,4
2,40	42,8
2,47	44,6
2,48	48,3
2,50	44,6
2,62	45,6
2,65	41,2
3,33	37,7
3,50	40,1
3,90	40,0
3,93	34,5
5,30	42,2
5,30	52,6
5,50	33,6
5,66	32,0
6,50	
8,33	
10,50	
11,50	
Durchschnitt	Durchschnitt
$4,86 \pm 0,619$ Std	$41,79 \pm 1,474$ g/kg

Alle Tiere starben

Wistar

19 Vorbehandelte

Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)
1,92	43,6
1,95	44,3
2,02	41,2
2,28	34,5
2,32	41,9
2,32	43,8
2,33	41,2
2,52	48,6
2,75	40,7
2,84	44,2
3,00	44,8
3,17	36,5
3,42	38,7
3,75	41,6
5,33	44,3
5,33	40,4
6,17	34,8
6,20	40,2
6,50	
Durchschnitt	Durchschnitt
$3,48 \pm 0,628$ Std	$41,4 \pm 0,856$ g/kg

Alle Tiere starben

VERSUCH VIIb

VORBEGASUNG: 22,1[±] 0,438 ppm/6 Std nitrose Gase TÖDL. VERGIFTUNG: 19,85 ppm/30 min Phosgen
 Apparative Einstellung: Apparative Einstellung:

NO LUFT (l/h)
 (l/h) Vorstr. Vern. Nachstr.
 0,3 3000 2600 1900

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch (l)	E 550 mm 5 mm	ppm NO ₂	Std n. Beginn
0,569	0,325	24,9	Voranalyse

PHOSGEN LUFT (l/h)
 (l/h) Vorstr. Vern. Nachstr.
 0,5 3000 2650 2500

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch (l)	Verbrauch 0,1 n- AgNO ₃ (ml)	ppm COCl ₂	min n. Expos. - Beginn
20	0,325	21,8	Voranalyse

EXPOSITIONSBEGINN

0,606	0,328	23,7	1/2
0,609	0,317	22,8	1
0,643	0,302	20,7	1 1/2
0,606	0,308	22,3	2
0,610	0,328	23,7	2 1/2
0,606	0,322	23,5	3
0,571	0,320	24,6	3 1/2
0,569	0,270	20,9	4
0,606	0,272	19,7	4 1/2
0,609	0,300	21,7	5
0,643	0,310	21,2	5 1/2
0,606	0,291	21,0	6

Durchschnitt: 22,1[±] 0,438 ppm NO₂

EXPOSITIONSBEGINN

20	0,265	16,5	10
20	0,338	20,8	20
20	0,360	22,2	30

Durchschnitt: 19,85 ppm Phosgen

LUNGENGEWICHTE UND ÜBERLEBENSZEITEN

11 Kontrollratten		Stamm E ₃	10 Vorbehandelte	
Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)		Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)
4,00	35,9		4,25	36,5
4,20	41,8		4,47	41,3
4,42	35,2		5,08	38,5
4,67	38,9		5,25	39,4
4,75	37,9		5,66	40,8
4,92	39,9		6,00	42,1
5,00	45,6		6,08	33,7
5,33	38,2		6,55	37,5
5,42	38,8		6,60	39,3
6,45	41,7		7,75	42,6
10,00				
Durchschnitt	Durchschnitt		Durchschnitt	Durchschnitt
5,38 ± 0,496 Std	39,4 ± 0,965 g/kg		5,77 ± 0,335 Std	39,17 ± 0,868 g/kg

Alle Tiere starben

Alle Tiere starben

VERSUCH VII

VORBEGASUNG: $1,02 \pm 0,00$ ppm/6 Std Phosgen

Apparative Einstellung:

PHOSGEN (l/h)	LUFT (l/h)				
	Vorstr.	Vern.I	Nachstr.I	Vern.II	Nachstr.II
0,5	3000	2900	2200	2100	2000

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch (l)	Verbrauch 0,1 n- AgNO ₃ (ml)	ppm COCl ₂	Std n. Beginn
232	0,194	1,03	Voranalyse

EXPOSITIONSBEGINN

232	0,184	0,98	1
232	0,187	1,00	2
232	0,189	1,05	3
232	0,188	1,00	4
232	0,195	1,04	5
232	0,194	1,04	6

Durchschnitt: 1,019 ppm Phosgen

TÖDL. VERGIFTUNG: 18,2 ppm/30 min Phosgen

Apparative Einstellung:

PHOSGEN (l/h)	LUFT (l/h)		
	Vorstr.	Vern.	Nachstr.
0,5	3000	2600	2500

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch (l)	Verbrauch 0,1 n- AgNO ₃ (ml)	ppm COCl ₂	min n. Expos. - Beginn
20	0,41	25,4	Voranalyse

EXPOSITIONSBEGINN

20	0,21	13,0	10
20	0,35	21,7	20
20	0,32	20,0	30

Durchschnitt: 18,2 ppm Phosgen

LUNGENGEWICHTE UND ÜBERLEBENSZEITEN

20 Kontrollratten

Stamm E₃

20 Vorbehandelte

Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)
3,17	39,8
3,22	32,1
3,33	38,9
3,42	37,5
3,63	30,8
3,66	30,9
3,73	37,3
3,75	35,0
3,77	41,3
3,92	36,8
3,97	29,4
4,17	36,9
4,33	34,9
4,42	29,9
4,47	35,3
4,50	38,9
4,63	32,5
5,08	37,6
5,42	33,3
6,33	34,9
Durchschnitt	Durchschnitt
4,146 $\pm$ 0,561 Std	35,2 $\pm$ 0,773 g/kg

Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)
4,83	35,0
5,50	35,9
6,00	29,0
6,17	34,0
6,25	33,3
6,36	36,7
6,50	33,4
6,67	33,4
6,83	38,5
7,00	35,5
8,00	32,9
8,13	36,6
8,25	37,9
9,45	
9,45	
9,45	
9,45	
18,05	
18,05	
Durchschnitt	Durchschnitt
8,44 $\pm$ 0,842 Std	34,78 $\pm$ 0,688 g/kg

Es überlebte 1 Vorbehandelte

VERSUCH VIII

VORBEGASUNG: $1,08 \pm 0,029$ ppm/6 Std Phosgen

TÖDL. VERGIFTUNG: 48,0 ppm/30 min Ozon

Apparative Einstellung:

Apparative Einstellung:

PHOSGEN	LUFT (l/h)				
(l/h)	Vorstr.	Vern.I	Nachstr.I	Vern.II	Nachstr.II
0,5	3000	2900	2200	2000	2000

O ₂	LUFT (l/h)		
(l/h)	Vorstr.	Vern.	Nachstr.
60	3000	2100	1100

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch (l)	Verbrauch 0,1 n- AgNO ₃ (ml)	ppm COCl ₂	Std n. Beginn
232	0,235	1,25	Voranalyse

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch (l)	Verbrauch 0,01 n- Thiosulf. (ml)	ppm O ₃	min n. Expos. - Beginn
1,143	0,42	88,1	Voranalyse I
1,155	0,42	87,3	Voranalyse II

EXPOSITIONSBEGINN

232	0,240	1,27	1
232	0,148	0,79	2
232	0,150	0,80	3
232	0,242	1,27	4
232	0,226	1,20	5
232	0,221	1,17	6

EXPOSITIONSBEGINN

1,127	0,17	36,3	5
1,148	0,16	33,5	10
1,142	0,19	39,9	15
1,130	0,19	40,3	20
1,145	0,21	44,0	25

Durchschnitt: $1,08 \pm 0,029$ ppm Phosgen

Es wurde 37 min exponiert, somit Umrechnung c x t für 30 min 48 ppm Ozon

LUNGENGEWICHTE UND ÜBERLEBENSZEITEN

20 Kontrollratten	
Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)
1,92	31,5
2,92	34,6
3,42	37,1
3,66	33,1
3,82	34,3
4,17	30,3
6,42	29,5
6,75	28,9
6,92	30,5
7,02	31,1
8,00	32,1
9,66	
10,92	
17,17	
17,17	
17,17	
48,00	
48,00	
Durchschnitt	
$7,94 \pm 1,298$ Std	$32,2 \pm 0,689$ g/kg

2 Kontrollen überlebten

Stamm E ₃ 20 Vorbehandelte	
Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)
2 Vorbehandelte starben nach 24 Std, ihre Lungengewichte konnten nicht ermittelt werden.	

VERSUCH IX

VORBEGASUNG: 1,03 ± 0,00 ppm/6 Std Phosgen

TÖDL. VERGIFTUNG: 212 ± 5,04 ppm/30 min nitrose Gase

Apparative Einstellung:

Apparative Einstellung:

PHOSGEN		LUFT (l/h)				NO		LUFT (l/h)	
(l/h)	Vorstr.	Vern.I	Nachstr.I	Vern.II	Nachstr.II	(l/h)		Vorstr.	
0,5	3000	2900	2200	2000	2000	1		3000	

ANALYSEN

ANALYSEN

Gas/Luft- gemisch (l)	Verbrauch 0,1 n- AgNO ₃ (ml)	ppm COCl ₂	Std n. Beginn	Gas/Luft- gemisch (l)	E 550 mu 10 mm +	ppm NO ₂	min n. Expos. - Beginn
232	0,094	0,5	Voranalyse	0,609	0,115	208	Voranalyse

EXPOSITIONSBEGINN

EXPOSITIONSBEGINN

232	0,192	1,02	1	0,643	0,113	193	5
232	0,190	1,01	2	0,606	0,1175	213	10
232	0,180	0,96	3	0,610	0,120	217	15
232	0,195	1,04	4	0,606	0,122	220	20
232	0,196	1,04	5	0,571	0,114	220	25
232	0,206	1,10	6				

+ Verdünnung: 1 : 50

Durchschnitt: 1,03 ± 0,00 ppm Phosgen

Durchschnitt: 212 ± 5,04 ppm NO₂

LUNGENGEWICHTE UND ÜBERLEBENSZEITEN

20 Kontrollratten

Stamm E₃

20 Vorbehandelte

Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)	Überlebenszeiten (Std n. Expos.)	Lungengewichte (g/kg)
1,25	37,7	7,83	entfallen
1,28	31,9	8,92	
1,32	29,9		
1,36	28,4		
1,40	39,9		
1,43	31,3		
1,47	26,7		
1,50	32,1		
1,62	27,4		
1,63	26,9		
1,68	26,1		
2,03	27,7		
2,25	29,9		
2,28	30,6		
3,00	28,4		
3,58	27,5		
3,92	27,3		
4,92	26,9		
(16,17)			

Durchschnitt
2,107 ± 0,250 Std
Durchschnitt
29,81 ± 0,89 g/kg

Durchschnitt
8,38 ± 0,537

1 Kontrolltier überlebte

Es überlebten 16 Vorbehandelte

Herrn Professor Dr. Dr. W. Neumann bin ich für die großzügig überlassene Arbeitsmöglichkeit an seinem Institut sowie für die Übernahme des Korreferates zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Privatdozenten Dr. D. Henschler möchte ich für die Überlassung des Themas und die unermüdlich gezeigte Hilfsbereitschaft meine Dankbarkeit ausdrücken.

LITERATURVERZEICHNIS

- | | |
|---|--|
| AMEND, F. W. : | Med. Inaug. -Diss. Würzburg 1958 |
| AVIADO, D. M. , R. G. PONTIUS
and C. F. SCHMIDT: | zit. n. MATZEN |
| BECK, H. : | Zahnmed. Inaug. Diss. , Würzburg 1959 |
| BOX, G. P. and H. CULLUMBINE: | Brit. J. Pharmacol. <u>2</u> , 38 (1947) |
| BRUCE, A. N. : | Naunyn-Schmiedeberg' s Arch. exp. Path.
Pharmak. <u>63</u> , 424 (1910) |
| BURN, J. H. : | Biologische Auswertungsmethoden,
Berlin, Verlag Julius Springer, 1937 |
| BYERS, D. H. and B. E. SALTZMAN: | Amer. industr. Hyg. Ass. Journ. <u>19</u> , 251
(1958) |
| DRENCKHAHN, F. O. : | Pflüg. Arch. ges. Physiol. <u>266</u> , 231 (1956) |
| FLURY, F. u. W. NEUMANN: | Naturforsch. u. Med. in Deutschl. 1939 - 46,
Band 63. Pharmakologie u. Toxikologie,
Teil III, S. 175, Wiesbaden 1948 |
| FLURY, F. u. W. WIRTH: | Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. <u>5</u> , 1 (1934) |
| FLURY, F. u. F. ZERNIK: | Schädliche Gase, Berlin, Verlag Julius
Springer 1931 |
| GAGE, J. C. : | J. sci. Instrum. <u>29</u> , 409 (1952) |
| GIBBON, M. H. , H. D. BRUNNER,
R. D. BOCHE and J. S. LOCKWOOD: | J. thorac. Surg. <u>17</u> , 264 (1948) |
| GUYTON, A. C. , A. W. LINDSEY
and J. O. HOWELL: | Fed. Proc. <u>17</u> , 264 (1958) |
| HAAGEN-SMIT, A. J. : | Industr. Engin. Chem. <u>44</u> , 1342 (1952);
zit. n. STOKINGER, H. E. (a) |
| HENSCHLER, D. : | unveröffentl. Versuche |
| HORTSCH, W. : | Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. <u>11</u> , 402
(1942) |

- HOSCHEK, R. : Arch. Gewerbepath. 14, 58 (1955)
- HUCHARD: zit. n. KOTOWSCHTSCHIKOW
- JACOB, K.O. : Med. Inaug. -Diss. Würzburg, in Vorbereitung
- JÜTTNER, A. : Med. Inaug. -Diss. Würzburg 1958
- KLEINFELD, M. and CH. GIEL: Amer. J. Med. Sc. 231, 638 (1956)
- KOTOWSCHTSCHIKOW, A. M. : Z. exp. Path. Ther. 13, 400 (1913)
- LEDERER, E. : Verh. deutsch. Ges. Arbeitsschutz 2, 167 (1954); zit. n. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 44, 302 (1956)
- LOWRY, T. and L. M. SCHUMAN: J. Amer. med. Ass. 162, 153 (1956)
- LUISADA, A. A. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 132, 313 (1928)
- LUISADA, A. A. and L. CARDI: Circulation 13, 113 (1956)
- MAGNUS, R. u. E. LAQUEUR: Z. ges. exp. Med. 13, 31 (1921)
- MATZEN, R. N. : Amer. J. Physiol. 190, 84 (1957)
- MAYERHAUSEN, K. : Med. Inaug. -Diss. Würzburg 1943
- MITTLER, S. : Nature 181, 1063 (1958)
- MITTLER, S., M. KING and B. BURKHARDT Arch. industr. Health 15, 191 (1957)
- MØLLER, K. O. : Pharmakologie, Basel, Schwabe u. Co. 1953, S. 381
- NEUMANN, W., K. BEYER u. H. GRAFF Naturforsch. u. Med. in Deutschl. 1939 - 46, Band 63, Pharmakologie u. Toxikologie, Teil III, S. 172 Wiesbaden 1948
- NÖLDEKE: Veröff. Mar. San. Wes. H 32, Berlin (1940); zit. n. FLURY, F. u. W. NEUMANN
- PATT, H. M., J. M. TOBIAS, M. N. SWIFT, S. POSTEL and R. W. GERARD Amer. J. Physiol. 147, 329 (1946)

- POTTS, A. M., F. P. SIMON and
R. W. GERARD Arch. Biochem. 24, 329 (1949);
zit. n. Ber. ges. Physiol. 144, S. 101
- QUILLIGAN, J. J. Jr.,
R. D. BOCHE, H. L. FALK and
P. KOLIN: Arch. industr. Health 18, 16 (1958)
- REGENER, E., H. K. PAETZOLD
u. G. PFOTZER: Naturwissenschaften 37, 559 (1950)
- ROTHLIN, E.: Schweiz. med. Wschr. 1941, II, 1526
- ROTHLIN, E.: Helvet. physiol. Acta 8, C 48 (1944)
zit. n. MÖLLER
- SALTZMAN, B. E.: Analyt. Chem. 26, 1949 (1954)
- SPIESS, G.: Münch. med. Wschr. 1906, 345
- STOKINGER, H. E. a) Arch. industr. Hyg. 9, 366 (1954)
b) Arch. industr. Health 15, 181 (1957)
- STOKINGER, H. E.,
W. D. WAGNER and
P. G. WRIGHT: Arch. industr. Health 14, 158 (1956)
- STRAUB, W.: Münch. med. Wschr. 1929, 1049
- SVIRBELY, J. L. and
B. E. SALTZMAN: Arch. industr. Health 15, 111 (1957)
- UNDERHILL, F. P.: Arch. intern. Med. 23, 753 (1919);
zit. n. VISSCHER, M. B. u. Mitarb.
- VISSCHER, M. B.,
F. J. HADDY and G. STEPHENS: Pharmacol. Rev. 8, 389 (1956)
- WIRTH, W.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.
Path. Pharmac. 181, 198 (1936)

LEBENS LAUF

Am 9. August 1931 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. Ferdinand Laux und seiner Ehefrau Käthe, geb. Hofmann in Rennerod Westerwald geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Rheinbrohl und wechselte nach der 4. Klasse auf die Staatl. Oberschule für Jungen in Neuwied über, wo ich 1951 das Abitur ablegte. Im Wintersemester 1951/52 begann ich an der Universität Würzburg mit dem Medizinstudium und bestand dort im Juli 1954 die Ärztliche Vorprüfung. Die drei ersten klinischen Semester studierte ich an der Universität München. Im Sommersemester 1956 kehrte ich nach Würzburg zurück und legte nach weiteren 3 Semestern 1958 die ärztliche Prüfung ab. Vom 1. September 1958 bis zum 28. Februar 1959 war ich als Medizinalpraktikant am Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg tätig. Seit 1. März 1959 bin ich an der internen Abteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses Neuwied als Medizinal-Assistent beschäftigt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Winfried Laux

IBM-Schreibsatz
Schreibbüro GUGEL Würzburg
BÖHLER-Druck Würzburg